

aa ANNEXE : HISTOIRES ÉDIFIANTES aa

[Edifying Stories Annex]

Annexe FRANÇAIS-ANGLAIS de l'*Alterdictionnaire médico-pharmaceutique bilingue*,
[FRENCH-ENGLISH Annex to the *Alternative Bilingual Medico-Pharmaceutical Dictionary*]

Mise à jour

22.9.2019

---> 57 histoires édifiantes <---

AVANT-PROPOS

* La triste histoire de la médecine et du médicament est une suite de deux pas en avant et un pas en arrière, ce qui est vanté maintenant sera demain jugé inefficace, dangereux voire barbare. Ce phénomène est répétitif, la médecine invalide ses propres traitements. Les *renversements* de directives sont fréquents et la surmédicalisation est encouragée par les intérêts particuliers. Encore pire, les lanceurs d'alerte sont trop souvent congédiés, baillonnés, discrédités ou poursuivis.

Foreword

* Its not suprising that *history of medicine* is not thought in medical school ; after the Dark Ages, it has been two steps forward (technological) and one step backward (clinical). Current examples are found in psychiatry, cardiovascular pharmaco-prevention public health and late-stage oncotherapy. Medical *reversals* are commonplace and *overmedicalization* is driven by COIs and misleading promotion. « Unfortunately the *history of medicine* is chequered with hopes that have turned out to be dashed and even caused harm¹... Even worse, whistleblowers are too often dismissed, gagged, discredited and/or sued »

ALPIDEM (Ananxyl) Médicament mortel

* AMM en septembre 1991 en France ; alerte en juin 1992 mais augmentation des ventes malgré une lettre 'Cher docteur' en août 1992 ; retrait en octobre 1993 en temps opportun par une saine réactivité à une *série* de 104 notifications d'hépatotoxicités dont 14 morts ou risques vitaux (hépatites fulminantes, transplantations hépatiques) dont l'imputabilité individuelle demeurait faible (comédications, délai d'apparition d'environ 25 mois)

* Cet 'anxiolytique de plus' lancé par Sanofi-Aventis et commercialisé 25 mois en France, est retiré mondialement en 1995. La morale est double :

a) la notification spontanée demeure *supérieure* aux essais précliniques et cliniques pour connaître la toxicité d'une nouveauté, surtout quand le délai d'apparition s'étire jusqu'à 2 ans, ce que les essais ne durent que rarement et ne sont pas conçus pour la mesurer

b) quand la pharmacovigilance est bien organisée et bien intentionnée, elle est *réactive* aux signaux et le retrait se fait en temps opportun²

EN : **alpidem**

* pharmacologically related to *zolpidem*, black listed by *Prescrire*, labeled as anxiolytic

* US trials halted in 1992, not approved by FDA

* withdrawn in France when rate of spontaneous reports drove the proportional reporting ratio to unacceptable levels and led to a timely response by authorities and manufacturer

* in the USA, 77.4% of users were not observing two or more FDA recommendations for safe use ; 44.4% were taking two drugs that either suppress the CNS or have additive effects on GABA receptors ; 68% of women and older patients were taking the highest dose even though their blood levels are 40-50% higher ; the biggest risk is next day impairment (of which many are unaware) leading to falls and accidents. A CDC study in 2014 showed that zolpidem accounted for more ER visits for ADRs than any other psychiatric drug, notably 76% of the falls/head injuries

AMINOREX Médicament mortel – Retrait de pharmacovigilance

¹ David LeCouteur (AU) 2012

² *Rev Prescrire* 1993 ; 13(135) : 646

* coupe faim amphétaminique princeps retiré pour hypertensions pulmonaires (NNH = ±500), plusieurs **fatales** AMM en 1965 (CH, DE, OE) en vente libre ; alerte en 1968 (CH) ; sortie en 1972 (CH, DE, OE)... Le *déchallenge collectif* dû au retrait fut positif, l'épidémie d'hypertensions pulmonaires prit fin³

* Ce fut le chef de file des anorexigènes amphétaminiques dangereux. Le fumarate d'aminorex fut lancé en Suisse (CH) vers 1965 puis en Autriche (OE) et en Allemagne (DE), et peu après des symptômes d'hypertension pulmonaire primitive ou HPP (une maladie rare, invalidante, trop souvent fatale) apparurent chez les obèses exposés; une première série de cas, 20 fois plus nombreux qu'auparavant, fut publiée en 1968 par un médecin bernois⁴

L'incidence était associée à la durée du traitement, des cas fatals furent recensés, constituant une véritable épidémie car le taux d'HPP dans la population avait grimpé considérablement en quelques années. Certains cas s'amélioraient après l'arrêt du produit suspect, alors que l'HPP n'évolue pas ainsi naturellement. Cette 'épidémie' prit fin après le retrait du marché en 1968 (déchallenge collectif positif)...

On a calculé que les obèses exposés au produit couraient **98 fois** plus de chances (RR = 98 ou + 9 800%) de souffrir d'hypertension pulmonaire et que 1 cas sur 5 des HPP dans la population était dû à ce produit amaigrissant⁵...

* Alerte : C'est Gurtner qui attire l'attention de la communauté médicale sur la multiplication par 20 du nombre de cas d'HPP à Berne en Suisse, il signale que les patients étaient souvent obèses et souffraient d'une maladie qui progressait rapidement; la plupart prenaient un médicament à base d'amphétamines, le fumarate d'aminorex, pour les aider à perdre du poids...

Des augmentations similaires de l'incidence d'HPP ont été observées en Autriche et en Allemagne, d'où l'application du terme 'épidémique' à l'HPP de cette époque...

Bien que l'administration d'aminorex à des animaux de laboratoire n'eut pas produit d'élévations chroniques de la pression artérielle pulmonaire, le lien temporel entre la prise d'aminorex et l'incidence des cas d'HPP a entraîné le retrait du médicament en 1968, suivi d'un déclin de l'incidence de l'HPP au cours des 3 années subséquentes...

Vaut-il le coup de risquer la mort pour améliorer temporairement son apparence corporelle gênante ? Est-ce ainsi que pensent obèses, prescripteurs, gouvernants et fabricants ?

APROTININE (Trasylol) (CA) Médicament mortel – Suspension et réintroduction commerciale suspecte

* antifibrinolytique utilisé lors des pontages coronariens pour prévenir les hémorragies postopératoires et ainsi réduire les besoins transfusionnels, surtout chez les patients à haut risque de saigner

* AMM en 1993, en 1995 au Canada, en 1998 aux É.-U.

* Sortie du marché mondial en 2007 pour complications **fatales**

* Commercialisé 12 ans au CA, retiré en 2007 puis réintroduit en 2011 dans la controverse

La ré-entrée commerciale controversée avec indication limitée aux patients à faible risque ne tient pas la route, car les chirurgiens canadiens pourront continuer à l'utiliser hors AMM chez les patients à haut risque hémorragique, et démontre la puissance du lobbying des entreprises auprès d'une agence du médicament comme Santé Canada

Fin septembre 2006, suite à une fuite, on apprend qu'une étude observationnelle tenue secrète par Bayer a été réalisée confirmant les données publiées en janvier. Le laboratoire n'en a pas informé la FDA⁶. Cette saga est survenue derrière les portes closes des salles de chirurgie cardiaque, le public n'en a jamais entendu parler

« Déjà en fin 2006 la FDA a signalé 3 études non comparatives démontrant un risque accru d'insuffisance rénale, d'infarctus, d'AVC, d'insuffisance cardiaque, de décès. Elle a recueilli 291 observations d'hypersensibilité dont 52 d'évolution mortelle »⁷ - « Bayer avait fait faire un essai, les résultats montraient des taux élevés de décès et d'atteintes rénale et elle ne les avait pas

³ Fishman AP. Circulation 1999 ; 99 : 156 - <http://circ.ahajournals.org/content/99/1/156.full>

⁴ GURTNER Schweiz Med Wochenschr 1968;98:1579

⁵ KRAMER. J Clin Epidemiol 1998;4:361

⁶ Philippe Masquelier. Rev Rev Prescrire 2008 ; 28(292) : 155

⁷ Rev Rev Prescrire 2007 ; 27(281) : 195

publiés⁸»

Au final, l'arrêt mondial de commercialisation en 2007 fit suite à l'essai BART conduit par le canadien Paul Hébert et la réintroduction sur le marché en 2011 sous la pression du marketing fut dénoncée par Paul Hébert lui-même. Une suspension mondiale suivie de réintroduction canadienne controversée et d'utilisation hors AMM d'un médicament potentiellement mortel, confirme le poids politique des grands laboratoires au Canada

EN : **aprotinin (Trasylol) (CA)**

* A story of Suspension and Reauthorization in Canada : « Aprotinin marketing, approved on October 3, 1995 was temporarily suspended on November 23, 2007 at Health Canada's (HC) request after a canadian clinical trial, the *Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial* (BART) study...

It was stopped due to a higher number of deaths in patients receiving aprotinin relative to two drugs also used to reduce blood loss – In 2011, HC concluded (sic) that the benefits of aprotinin outweighed the risks when aprotinin is used as authorized by HC »⁹, a typical example of regulatory reversal from industry pressure

« The BART trial was halted early in 2007 after preliminary results suggested an additional 2 deaths per 100 patients [NNH = 50] would occur among those treated with Trasylol (aprotinin). Use of the drug was suspended worldwide. Final analysis put the increased relative risk of death within 30 days at +53% (RR = 1.53), compared with patients who took the other drugs or placebo...

Michael Lincoff, director of CV clinical research at the Cleveland Clinic (a non profit private institution), one of the top hospitals in the U.S., told the Canadian Press: 'I can't think of drugs that have reached this point of being pulled and then come back' ... I was surprised and I thought that the evidence that HC reviewed suggested that it was maybe wiser not to re-release it' said Stephen Fremes, head of cardiac and vascular surgery at Sunnybrook Health Sciences Centre and professor of surgery at the University of Toronto...

The co-principal investigator of the BART study, Paul Hébert, said the research clearly showed the drug was unsafe in high-risk surgery, the kind most doctors were using it for. 'Frankly, nothing's changed' he said. Since Trasylol was taken off the market, doctors have used two effective, and often much cheaper, alternatives... As a result, Dr. Hébert and others *question the point of reauthorizing a pricey drug for which viable alternatives exist*. 'Are the benefits worth the costs and risks?' he asked¹⁰»

BENFLUOREX ET LE SCANDALE DU MEDIATOR

* Voici un dossier noir de la pharmacologie moderne, une histoire de retrait tardif de pharmacovigilance, de tragédies humaines, de scandale, d'indication fautive et trompeuse, de médicament mortel et de harcèlement des dénonciateurs.

* Ce dérivé amphétaminique fut utilisé hors AMM comme coupe faim, retiré à cause de *dizaines de milliers* de valvulopathies et hypertensions pulmonaires pourtant prévisibles et évitables, dont plus d'*un millier* furent **fatales**

* Entré en 1976 (FR, ES, IT). Sorti de Suisse en 1998, d'Espagne et d'Italie en 2005, et en 2009 (FR) ; pourquoi ce délai de quatre ans pour la France ? On peut l'imaginer, le fabricant est français. Commercialisé 33 ans en France.

* Premières morts identifiées en 1999, 2002, 2005, 2006 et 2007 mais ignorées de l'ANSM. Deux mois avant la suspension en 2009, l'ANSM autorise deux génériques, mettant en balance avec une totale inconscience le droit commercial et les risques mortels¹¹

* Ce scandale pharmaceutique est le plus important à avoir frappé la France depuis des décennies et fut déclenché par la pneumologue brestoise Irène Frachon et suivi d'une restructuration houleuse (mais encore insatisfaisante) de l'Afssaps rebaptisée Afsm ou Asm, et de la mise en accusation criminelle du pdg de Servier en 2011 décédé avant son procès. Frachon fut aidée par C Hill, et par A Weil qui fut *suspendu* pour l'avoir aidée¹²

⁸ Donald W Light. *Rev Rev Prescrire* 2008 ;28(297) : 553

⁹ WHO Pharmaceuticals Newsletter 2011 ; 5 : 2

¹⁰ <http://m.theglobeandmail.com/life/health-and-fitness/health/conditions/reapproval-of-anti-bleeding-drug-stirs-controversy/article595330/?service=mobile>

¹¹ Debré et Even, Rapport 2011, page 48

¹² Debré et Even, Rapport 2011, page 48

« À peine parue, l'enquête du détective Frachon est retirée des librairies. Servier a flingué la carrière du livre en attaquant le sous-titre en justice. La question sur les décès est interdite. [i.e. *Mediator 150 mg* ne doit pas être suivi des mots *Combien de morts ?*]... Des enquêtes pénales sont ouvertes pour tromperies et homicides involontaires.¹³ »

* Le cardiologue Georges Chiche de Marseille déclara aux autorités en 1999 le premier cas de valvulopathie et reçut une visite du laboratoire et un appel d'un confrère pour le convaincre de changer sa déclaration. Le sénateur Autain confirma que l'agence informat le labo de la déclaration et du nom du déclarant et la déclaration sera mise dans un tiroir de l'agence pendant de nombreuses années¹⁴. On appelle cela du harcèlement des dénonciateurs.

* noter que 13 ans auparavant la *revue Prescrire* avait déjà commencé à remettre en question la présence de ce produit sur le marché français. Irène Frachon fut votée 2^e personnalité de l'année par *Le Monde* en 2011, son combat acharné a mené au retrait du Mediator en 2009 et la mise en examen des laboratoires Servier en 2011...

Le procès au pénal était prévu le 14 mai 2012 à Nanterre¹⁵ mais Monsieur Jacques Servier, 'unique propriétaire, mis en examen pour homicides et blessures involontaires'¹⁶ est décédé avant la fin des procédures

"La pneumologue Irène Frachon a joué un rôle-clé dans l'éclatement du scandale du Mediator. Des centaines de morts en raison des ratés du système national de surveillance des médicaments et de ses liens trop étroits avec l'industrie¹⁷" - « En 2007, Irène Frachon, pneumologue au CHU de Brest constate des cas d'atteintes cardiaques chez des patients traités par le Mediator, qu'elle rapproche des effets attribués à la dexfenfluramine, une molécule de la même famille des mêmes laboratoires Servier...

Ses *signalements* à l'AFSSAPS ne sont pas suivis d'effet. Elle débute alors une *enquête* épidémiologique, dont les résultats conduiront au *retrait* du médicament en novembre 2009. En juin 2010, elle publie *Mediator 150 mg, Combien de morts ?*

Les laboratoires Servier lui font un procès au motif que le sous-titre *Combien de morts ?* est une mention 'accusatoire grave, inexacte et dénigrante'. Servier gagne ce procès, perd en appel en janvier 2011. L'évaluation aboutit quelques mois plus tard au chiffre d'au moins 500 morts mais le nombre de victimes est estimé en 2012 à 1300 morts. Une grande partie aurait pu être évitée si l'alerte avait été entendue plus tôt, mais surtout si le médicament n'avait pas été autorisé par l'Afssaps »¹⁸

UN FILM : *Mediator : La Fille de Brest* - par Emmanuelle BERCOT.

« La réalisatrice a tourné un film sur l'affaire du MEDIATOR, ce coupe-faim qui a détruit les valves cardiaques de milliers de malades. J'ai eu la chance de voir ce film en avant-première et je voudrais partager ce coup de coeur avec vous. Je vous conseille vivement d'aller voir lors de sa sortie (fin novembre 2016 en France) le film qui retrace le combat de la pneumologue brestoise Irène Frachon pour faire interdire le médicament MEDIATOR... Il ne s'agit pas de soutenir un combat ou de recommander par sympathie le film retraçant la vie d'une amie. Allez voir *La Fille de Brest* Parce que c'est un grand, un excellent film de cinéma. Vous y découvrirez une authentique héroïne, ce qui devient suffisamment rare pour être réjouissant¹⁹»

« Le film est particulièrement juste et clair... le déni invraisemblable d'une firme... l'inertie incroyable d'une Agence...Ce film est utile et stimulant²⁰ »

UN LIVRE : *Mediator 150 Mg : Combien De Morts ?* FRACHON, Irène. Brest (FR): éditions-dialogues.fr ; 2010 – 152 pages - ISBN: 9782369450009 – Préface de Rony Brauman – Prix Prescrire 2011

NdT : Le titre temporaire dut se lire *Mediator 150 mg : Sous-titre censuré*, car les laboratoires Servier avaient obtenu en référé le

¹³ Bernard Dalbergue. *Omerta*, pages 167-8

¹⁴ Alexis Clapin, *Enquêtes médicales*, page 6

¹⁵ http://www.lemonde.fr/retrospective/visuel/2011/11/28/quelle-est-la-personnalite-de-l-annee-a-vous-de-voter_1610407_1453557.html

¹⁶ MB-J, *La vérité...*, page 478

¹⁷ Marc Thibodeau. *Les morts du Mediator: Scandale en France autour d'un médicament controversé interdit après 35 ans*. La Presse (Montréal) 1.10.2011, page A30

¹⁸ Lettre ouverte au Sénat (FR) par le Réseau Environnement Santé et par la Fondation Sciences citoyennes, novembre 2012

¹⁹ Dominique Dupagne. <http://www.atoute.org/n/article345.html>

²⁰ *Rev Prescrire* 2017 ; 37(399) : 65

retrait d'une partie du titre du livre. Le jugement du tribunal de grande instance de Brest admit que la mention "Combien de morts ?", qui figure en sous-titre, jette un "discrédit" sur l'image du laboratoire, "entrave son activité et porte atteinte à ses droits". L'auteur fit appel de la décision²¹ et gagna sa cause en janvier 2011

* Le livre qui déclencha l'affaire Mediator (benfluorex) secoua l'Afssaps et amena Servier en cours de justice

« Le 25 novembre 2009, l'Afssaps annonce la suspension de l'AMM du Mediator (benfluorex), commercialisé depuis plus de 30 ans par le laboratoire Servier, alors consommé quotidiennement par près de 300 000 Français. Cette décision fait suite à la révélation d'une toxicité grave directement liée au médicament : une atteinte des valves du cœur, aux conséquences parfois **mortelles**...^[1]_[SEP]

Les premiers éléments laissant suspecter la possibilité d'une telle toxicité remontent à 1997, date à laquelle un médicament proche et commercialisé par le même laboratoire, le coupe-faim Isoméride (dexfenfluramine), est interdit pour les mêmes raisons.^[1]_[SEP]

Médecin, j'ai été pendant 20 ans témoin puis acteur de cet épisode dramatique. La transparence est une condition de la qualité de la politique de santé des populations. C'est pourquoi je témoigne dans ce livre de ce que j'ai vécu, de la manière la plus factuelle possible...

Mon objectif est de permettre à chacun de comprendre comment sont prises certaines décisions de santé publique en France et de contribuer ainsi au débat public, constitutif de l'exercice de la démocratie », signe Irène Frachon, pneumologue à Brest

RAPPORT ACCABLANT : Anne-Marie Bensadon et coll. ont rédigé en Janvier 2011 un rapport pour l'Inspection générale des affaires sociales : http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/Synthese_MEDIATOR.pdf

« Les laboratoires Servier, pendant 35 ans, sont intervenus sans relâche auprès des acteurs de la chaîne du médicament pour pouvoir poursuivre la commercialisation du Mediator® et pour en obtenir la reconnaissance en qualité de médicament anti-diabétique... La firme a 'anesthésié' ces acteurs de la chaîne du médicament et même, selon deux anciens présidents de commission d'AMM, elle les a 'roulés dans la farine'...

À aucun moment pendant cette longue période, **aucun des médecins experts** pharmacologues, internes ou externes à l'Agence, n'a été en mesure de conduire un *raisonnement pharmacologique clairvoyant* et d'éclairer ainsi les choix des directions générales successives

QUI SONT LES COUPABLES?

- a) le fabricant,
- b) les politiques Martine Aubry et Xavier Bertrand qui ont fermé les yeux,
- e) l'agence du médicament et ses experts compromis
- c) les prescripteurs hors-AMM,
- d) les consommateurs 'en surpoids' qui, diabétiques ou non cherchaient à remplacer un effort alimentaire par une solution de facilité pour entrer dans leurs vêtements

RISQUE ATTRIBUABLE DE VALVULOPATHIE CHEZ LES EXPOSÉS²²

- a) 94% pour une double atteinte valvulaire émergente (selon un essai clinique contrôlé ou ECC)
- b) 79% pour une double atteinte aortique et mitrale prévalente de tout grade (selon une étude cas-témoin)
- c) 93% pour une atteinte aortique émergente (ECC)

- d) 76% pour une atteinte aortique prévalente de tout grade (cas témoin)
- e) 71% pour la même atteinte de grade 1 (cas témoin)
- f) 92% pour la même atteinte de grade 2 (cas témoin)

²¹ http://www.lemonde.fr/livres/article/2010/07/03/mediator-150-mg-le-remede-dangereux_1382725_3260.html#IGz32FbRlQM9vXYk.99

²² Nicot et coll. La Revue Médicale 2013 ; 42(4) : 411

- g) 50% pour une atteinte mitrale émergente (ECC)
- h) 43% pour la même atteinte prévalente de grade 1 (cas témoin)
- i) 100% pour la même atteinte prévalente de grade 2 (cas témoin)

EN : Benfluorex : The Mediator scandal

« Heart valve disease NNH decreased from pre- to post-marketing, from infinite to 7²³» after the withdrawal

* The *French Erin Brockovich* is the nickname of a whistleblower, pneumologist Irène Frachon, who wrote a book on the Mediator (benfluorex) scandal leading to its scandalously belated withdrawal from the market, an enquiry into the inner workings of the drug agency, and charges against the owner-founder-CEO of the manufacturer. He died before the end of his trial - « In France, use of benfluorex during the period 1976–2009 is likely to be responsible for around 3 100 hospitalizations and up to 1 300 deaths due to valvular insufficiency. These figures may be underestimations »²⁴

BROMOCRIPTINE POUR INHIBER LA LACTATION : RETRAIT TARDIF D'INDICATION *Indication mortelle tolérée trop longtemps*

* Cet agoniste dopaminergique, inhibiteur de la prolactine, inhibiteur de la lactation, a vu retirer cette indication en raison d'AVC et d'infarctus myocardique par vasospasmes, dont une *trentaine fatals* - AMM de l'indication en 1978 (É.-U.) - Premiers signaux en 1980 - Retrait de l'indication en 1994 (É.-U., CA) mais pas en France

* Une histoire de retrait tardif et limité à quelques pays, d'une indication dite de confort, après **32 décès** évitables. Cet agoniste dopaminergique central, dérivé de l'ergot de seigle, sert dans le Parkinson et divers troubles hormonaux liés à l'hyperprolactinémie. Il est efficace pour supprimer la montée laiteuse chez les mères qui n'allaitent pas mais les EIM graves qui furent rarement observés portèrent sérieusement atteinte au rapport bénéfice-risques de cette indication...

Il s'agit d'AVC (annoncé par céphalée, trouble visuel), d'hypertension, d'infarctus, de convulsions, de décès. Le mécanisme des EIM vasculaires est la vasoconstriction. Le retrait de cette indication ne fut pas facile à obtenir. La FDA avait reçu entre 1980 et juin 1994 un total de 531 notifications de réactions graves, dont 32 fatales chez des femmes exposées à ce produit lors du post-partum pour supprimer la lactation et cette Agence ne réagissait pas.....

* La bromocriptine contre la montée de lait symptomatique est un exemple parmi tant d'autres de la médicalisation du corps de la femme, transformant une réalité physiologique en un trouble pathologique relevant d'un traitement pharmacologique dangereux
* Or, il est efficace pour supprimer la montée laiteuse chez les mères qui n'allaitent pas mais les EIM graves qui furent rarement observés portèrent sérieusement atteinte au rapport bénéfices-risques de cette indication autorisée depuis 1978 (É.-U.)...

Il s'agit d'AVC (annoncés par céphalées, troubles visuels), d'hypertensions, d'infarctus, de convulsions imitant l'éclampsie, de psychoses type puerpéral, de décès. Le mécanisme des EIM est la vasoconstriction

* Cette indication, dite de confort, fut l'objet d'un retrait tardif pas facile à obtenir et limité à quelques pays. La FDA avait reçu entre 1980 et juin 1994 un total de 531 notifications de réactions graves, dont **32 fatales** chez des femmes exposées à ce produit lors du post-partum pour supprimer la lactation et cette Agence ne réagissait pas :

En 1988 le *Health Research Group* réagit : il soumet une pétition exigeant de la FDA le retrait de cette indication, arguant que d'autres interventions étaient presque aussi efficaces mais sans risques graves²⁵.

En 1989 un comité consultatif recommande le retrait à la FDA mais le fabricant ne s'y plie pas.

En 1994 le Dr Sidney Wolfe au nom du HRG porte plainte auprès de la FDA pour cause de « délai administratif inacceptable », 5 ans s'étant passés depuis la recommandation de 1989

Deux jours plus tard le fabricant retire 'volontairement' cette indication aux É.-U. et au Canada (mais des obstétriciens continuent d'y prescrire le produit). L'indication continuera à être autorisée dans d'autres pays. Cette situation est illogique car si le produit est dangereux en postpartum en Amérique du Nord il l'est aussi ailleurs. Il est grand temps de mondialiser la pharmacovigilance et d'appliquer le principe de précaution...

Si des instances comme les *International Conferences on Harmonisation* (ICH) voulaient protéger la santé publique, ils

²³ Mendes et al. <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14740338.2016.1217989>

²⁴ Fournier & Zureik. *PEDS* 2012 ; 21(4) : 343 - N.d.T. : Erin Brokovich est une militante de l'environnement aux USA ; dans un film portant son nom, elle fut incarnée par Julia Roberts qui en remporta un Oscar

²⁵ PC/HRG. *Worst Pills Best Pills News* 1997;3(11):48

recommanderaient un retrait mondial dès que le retrait est requis pour des motifs sérieux de sécurité dans un pays et que le risque est équivalent dans les autres pays. Mais les ICH sont sponsorisées par l'industrie...

* L'indication demeure autorisée en France où la pharmacovigilance nationale a enregistré entre 1993 et 2008 un total de 197 déclarations dont 77 pour des EIM graves dont **2 décès**, incluant 9 IDM, 29 angiopathies cérébrales, 4 convulsions, 12 désordres psychiatriques²⁶ - La première publication remonte à 1985, une observation d'hypertension, AVC et réaction psychotique²⁷

VIGNETTES CLINIQUES

a) *Infarctus du myocarde avec rechallenge positif pour l'angiospasm* : On lira avec intérêt la publication²⁸ d'un cardiologue français qui, en 1993, effectue une coronarographie immédiatement après la survenue d'un IDM, constate une image de sténose, et cesse la bromocriptine (Parlodel®). Pour savoir si la sténose angiographique représentait un spasme ou un thrombus, ce cardiologue décide d'effectuer un rechallenge et une seconde angiographie...

Le produit suspect est donc repris, et la nouvelle coronarographie montre une sténose qui disparaît après icction directe de nitrate comme antagoniste, ce qui constitue à la fois un *rechallenge positif* (Re+) et une confirmation du mécanisme...

Ce genre d'expérimentation de type 'pharmacologie humaine' n'obtiendrait pas l'approbation d'un Comité d'éthique de la recherche car elle est trop risquée par rapport à son apport scientifique, étant donné que la vasoconstriction était déjà connue comme mécanisme.

L'imputabilité est de 4/4, près de 100%, certaine (*definite*), sans étude pharmaco-épidémiologique structurée comme l'exigent souvent les dénigrants de la notification spontanée... Un 2^e cas fut publié au Canada en 1996, avec rechallenge positif²⁹

Les deux patientes survécurent mais avec en séquelle une lésion myocardique. Ce genre d'expérimentation de type 'pharmacologie humaine', d'essai dit *explicatif* et *n-de-1*, n'obtiendrait pas aujourd'hui l'approbation d'un Comité d'éthique de la recherche car elle est trop risquée par rapport à son apport scientifique puisqu'on en connaissait déjà le mécanisme, une vasoconstriction...

Ceux qui prétendent qu'il faut des essais randomisés et des enquêtes de grande amplitude dans des conditions contrôlées pour conclure à la causalité d'un EIM font fausse route. Ces deux observations cliniques bien documentées sont très convaincantes et l'imputabilité est de 4/4, sans nécessité de confirmation par d'autres études (l'argument préféré des fabricants pratiquant le déni)

b) *Hémorragie cérébrale* : Peu avant le retrait de l'indication, il fut publié un cas d'hémorragie intracérébrale accompagnée d'une poussée hypertensive, après 2 jours de bromocriptine 2,5 mg bid débutée quelques heures après l'accouchement. La soviétique de 31 ans, gravida 2 para 1, hypertendue sévère, subira 4 jours plus tard une hémorragie intracérébrale droite alors que sa tension dépassait 180 / 100 mmHg. Elle survivra avec une hémiplégié gauche³⁰

c) *Amputation d'une jambe* : Santé Canada avait reçu un signalement de spasme de l'artère fémorale entraînant l'amputation mais cette observation ne fut rendue publique dans son bulletin de pharmacovigilance *qu'après le retrait* en 1994 de cette indication par le fabricant agissant sous la pression de la FDA elle-même aiguillonnée par une association de consommateurs (PC HPG). De toute évidence la santé des femmes n'est pas une priorité à Santé Canada.

Pourquoi la pharmacovigilance canadienne a-t-elle attendu que le fabricant effectue le retrait « volontaire » de cette indication en août 1994 aux USA (grâce à la mise en demeure de Sidney Wolfe) et au Canada, avant de révéler quatre mois après ce retrait, dans son Bulletin de pharmacovigilance (1995 ; 5(1): 2) une histoire « *d'ischémie périphérique ou de spasme vasculaire qui a entraîné une amputation de la jambe gauche, à mi-mollet* » chez une femme exposée en post-partum à la bromocriptine quelque part entre 1983 et 1986 ?

Pourquoi ne pas avoir publié ce cas connu près de 10 ans plus tôt? N'y avait-il pas une obligation éthique d'alerter sans délai les

²⁶ Rev Rev Prescrire. 2010 ; 30(325) : 828 - En anglais 2010 ; 31(332) : 478

²⁷ Katz. Obs Gynecol 1985 ; 66 : 8221

²⁸ Larrazet. Ann Intern Med 1993 ; 118 : 199

²⁹ HOPP. Canad J Cardiol 1996; 12(4): 415

³⁰ Iffy. PEDS 1994 ; 3 : 247

gynécologues au sujet de cette observation à haute valeur de signalement? L'amputation d'une jambe ne fait tout de même pas partie des problèmes de santé habituels du postpartum

EN: **belated withdrawal of indication for bromocriptine in lactation suppression**

CAST, L'ESSAI DIT - EIM paradoxal - Tragédie sanitaire et médicamenteuse - Critère de substitution invalide

* Rare occurrence, c'est un essai clinique contrôlé par placebo au financement public qui mit à jour une catastrophe chez les coronariens. L'essai compara trois antiarythmiques chez des survivants d'infarctus présentant des arythmies ventriculaires. Il démontra l'effet paradoxal pro-arythmique et létal de deux anti-arythmiques de classe 1c, l'encaïnide et la flécaïnide comparées au placebo. En avril 1989 on dut retirer de l'essai ces deux produits...

Ce résultat illustre de façon exemplaire que pour déceler un effet indésirable médicamenteux (EIM) *paradoxal* sur les plans pharmacologique (pro-arythmique plutôt que anti-arythmique) et thérapeutique (létalité augmentée plutôt que réduite), il peut parfois s'avérer indispensable de recourir à un groupe témoin sous placebo dans le cadre d'une expérimentation clinique, car ni la notification spontanée ni les enquêtes observationnelles ne suffisent...

La publication princeps du 10 août 1989 est devenue un classique du genre³¹. Des milliers de coronariens ont probablement connus une mort plus précoce que celle à laquelle la Nature les destinait. Des dizaines de milliers, peut-être 50 000. Ce drame a fait l'objet d'un livre³² remarquable par le journaliste d'enquête Thomas MOORE, dont le professionnalisme est reconnu aux USA...

L'essai CAST démontra clairement que ces nouveaux anti-arythmiques (de type 1c) augmentaient de 2,5 fois le risque relatif d'arrêt cardiaque fatal tandis que le risque attribuable à ces médicaments était estimé à 5,88 par 100 patients-année. Avant cet essai contrôlé par placebo, financé par le *National Heart, Lung and Blood Institute* aux USA (NHLBI) et non par les fabricants, des *signaux* importants provenant d'essais cliniques de phase III auraient été observés et négligés...

On voit rarement un EIM aussi grave que la mort subite, d'apparition si rapide qu'elle se compte en jours et en semaines, et de fréquence aussi grande (1 décès attribuable par 17 patient-années, NNH annualisé = 17), être révélé par un essai comparatif *après* l'AMM, donc en phase IV. Sans financement public cet EIM n'aurait pas été révélé...

La flécaïnide (Tambocor®) fut restreinte à quelques indications pointues comme la fibrillation auriculaire, et aux arythmies supra-ventriculaires sans infarctus, sous surveillance limitée aux cardiologues. L'encaïnide fut retirée du marché aux USA en 1991, après 5 ans de commercialisation.

LORCAÏNIDE

Si toutes les études sur les effets de l'administration de médicaments pour réduire les anomalies du rythme cardiaque chez les patients ayant une crise cardiaque avaient été communiquées, des dizaines de milliers de décès dus à ces médicaments auraient pu être évités. En 1993, Cowley³³ et coll. ont souligné comment une étude non publiée, réalisée 13 ans auparavant sur un produit de la même classe pharmacologique, la *lorcaïnide*, aurait pu laisser présager les problèmes futurs. Neuf patients étaient morts sur les 49 (18%) auxquels le médicament avait été administré, mais un seul patient mourut sous placebo. « Quand nous avons effectué notre étude en 1980 », ont-ils indiqué, « nous pensions que l'augmentation du taux de décès était un effet du hasard (sic). » Pourtant un risque relatif de 9/1, soit une augmentation de +8.000 %, est en situation expérimentale un signal très fort appuyant la causalité

Le développement de la lorcaïnide a été abandonné pour des raisons commerciales, et cette étude n'a donc jamais été publiée ; cela constitue désormais un bon exemple de *biais de publication*³⁴ ayant indirectement précipité la mort subite de milliers de coronariens américains.

EN: **Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST)**

³¹ CAST. *New England J Med* 1989; 321: 406

³² MOORE T. *Deadly Medicine - Why tens of thousands of heart patients died in America's worst drug disaster*. New York: Simon & Schuster, 1995

³³ » Cowley AJ, Skene A, Stainer, Hampton JR (1993). The effect of lorcaïnide on arrhythmias and survival in patients with acute myocardial infarction. *International Journal of Cardiology* 40:161-166

³⁴ Editorial commentary (2007) at www.jameslindlibrary.org

CAVIARDAGE DE DÉCÈS MÉDICAMENTEUX À LA FDA

* La lecture du blogue d'un américain militant contre la surmédicalisation des enfants devrait interpeller tout généraliste qui suit des patients sous psychotropes ou en prescrit, et fait confiance au complexe pharmaco-gouvernemental de son pays³⁵. Ce père de famille déjà sensibilisé fut particulièrement piqué quand on voulut prescrire un psychostimulant à son bambin qui venait d'entrer à la maternelle. Une fois qu'il eut péniblement appris à déchiffrer les bilans trimestriels des notifications du programme national de pharmacovigilance, le papa s'enquiert des incidents *mortels* soupçonnés d'être liés aux psychostimulants et déniche presque 2.000 signalements en pédiatrie.

Et voilà qu'il tombe sur le terme *homicide*, qui à sa grande surprise était inscrit dans plus de 700 signalements associés à des psychotropes. En 2014 il soumet à l'agence une requête en vertu de la *Loi sur l'accès à l'information* (FOI Act) pour obtenir copie des déclarations. Dix mois plus tard, aucune réponse. En 2015 il enclenche une poursuite contre la FDA et est inondé par 3 000 pages de documents en moins de 3 mois. Sauf que des centaines de pages sont majoritairement ou entièrement caviardées. Un porte-parole gouvernemental explique qu'il s'agit de « l'exemption de confidentialité » appliquée très exceptionnellement à la Loi sur l'accès à l'information. En agissant ainsi l'agence viole pourtant ses propres lois (règle 21 CFR 20.81).

PREMIER CAS : Par son acharnement, ce papa curieux et dérangeant découvre que le 12 avril 2016 la FDA avait livré, dans un *Rapport périodique de pharmacovigilance* à son *Comité consultatif de pédiatrie*, une information troublante qu'on refusait de lui transmettre et qui relatait le meurtre commis par une fillette de 10 ans exposée à la lisdexamfétamine (Vyvanse™ ; Elvanse™ en Suisse). Il avait auparavant seulement reçu le rapport # 10 21 34 69 (caviardé pour les intrus et renuméroté !) mais l'information sensible du rapport # 10 21 34 68 (l'original non caviardé) se lisait comme suit :

« Un bébé fille de 3 mois est laissée seule en présence d'une fillette de 10 ans, fille de sa gardienne. Cette fillette s'était vu prescrire la lisdexamfétamine (Vyvanse™) pour Tdah, trouble oppositionnel et trouble d'attachement. Le bébé a subi une variété de lésions. L'autopsie attribua le décès à une asphyxie et une suffocation résultant d'un *homicide*. De plus, le sang du bébé contenait des traces d'amphétamine »

Le 13 avril 2016, le papa indigné dénonce la situation auprès de l'assistant du Procureur général des É-U. Celui-ci répond le surlendemain que la FDA avait décidé de retirer (sic) les détails du cas de son site web, rien de moins. Et la veille le fabricant venait de soumettre un dossier d'AMM pour le Vyvanse™ en comprimés à mâcher (plus faciles à consommer par les jeunes enfants).

Un peu plus tôt l'agence avait approuvé l'Adzenys XR-ODT™, premier comprimé à délitement buccal d'amphétamine pour les enfants Tdah, et dont le Résumé des caractéristiques du produit incluait « L'anxiété, l'hostilité, l'agression, et l'idéation suicidaire ou *homicidaire* ». Cette spécialité fut homologuée comme bioéquivalent de l'Adderall XR™ qui étrangement ne contient pas en 2015 l'idéation homicidaire dans sa monographie bien que la l'idéation suicidaire y soit. L'idéation *homicidaire* est maintenant libellée pour le Vyvanse™ depuis 2012 (aux É-U ; mais pas encore au Canada en 2015) ; cet ajout protège le fabricant contre les poursuites.

SECOND CAS : Il s'agit du rapport # 79 79 016, concernant un homicide commis par un jeune canadien de 16 ans sous fluoxétine. Dans un premier temps l'agence refusa de divulguer au père inquisiteur la narration des événements, prétextant la confidentialité des parties; mais en insistant il obtint l'opinion clinique du déclarant : « Le psychiatre notificateur a jugé que l'*homicide*, l'auto-mutilation, la manie et l'aggravation de son état étaient reliées à la fluoxétine qui l'a poussé à perdre la tête et a contribué à ses gestes »

TROISIÈME CAS : Le rapport enregistré sous le numéro 94 64 514 concerne une australienne de 35 ans ayant consommé de la nortriptyline et tué sa fille. Dans un premier temps la FDA avait caviardé les éléments entre guillemets, classés ci-dessous selon leur équivalent séméiologique :

³⁵ Andrew Thibault, 2016 sur <http://www.madinamerica.com/2016/05/the-fda-is-hiding-reports-linking-psych-drugs-to-homicides/>

- a) idéation suicidaire et court délai d'apparition « Quand j'ai commencé à prendre la nortriptyline, j'ai immédiatement songé à me suicider, sans jamais avoir déjà eu de telles idées »
- b) parasomnie / hallucination « J'ai rêvé qu'un mauvais esprit habitait ma fille »
- c) délire « J'ai cru que je devais aider ma fille »,
- e) automatisme « Je me sentais comme un zombie »
- d) somnambulisme / parasomnie / homicide « J'ai pris un couteau, l'ai poignardée et me suis réveillée »
- e) dissociation « Je n'étais pas moi-même »,
- f) dépersonnalisation « J'étais comme sortie de mon corps »,
- g) paranoïa « Je me sentais contrôlée par des forces obscures »
- h) déchallenge positif « Je me sentis mieux en garde à vue, sans mes pilules »,
- i) rechallenge positif « À la réintroduction du traitement, les idées suicidaires réapparurent »

QUATRIÈME CAS : La déclaration # 61 79 785 décrit l'auteur d'une tuerie-suicide au Kentucky comme étant un homme de 47 ans traité par fluoxétine, lithium, témazépam et trazodone. L'agence en avait caviardé les détails mis à part le suicide du patient et le fait qu'un inconnu avait transmis au *BMJ* des documents internes d'entreprise compromettants et présumés « égarés » durant le procès: « Les documents reçus par le *BMJ*, et supposément égarés durant la cause *Wesbecker 1994*, découlaient d'un recours au nom des victimes d'une fusillade en milieu de travail en 1989. Joseph Wesbecker armé d'une AK-47 abattit 8 personnes, en blessa 12 autres et se tua. M. Wesbecker, déprimé depuis longtemps, avait commencé à prendre de la fluoxétine un mois avant la tuerie. »

Cette tragédie inspira le journaliste d'enquête John Cornwell à écrire le livre *The Power to Harm* en 1998 aux éditions Penguin. Les survivants et parents des décédés poursuivirent le fabricant du Prozac™ mais 9 sur 12 jurés lui donnèrent raison en 1994. Sauf que le juge eut des doutes et en 1997 fit avouer au fabricant avoir secrètement conclu une entente avec les plaignants durant le procès ³⁶.

Le père de famille n'en revient pas de constater que même si cette tragédie a fait l'objet de tout un livre, la FDA continuait 25 ans plus tard à en cacher les détails. Soit dit en passant, le groupe de protection des consommateurs étatsuniens *Public Citizen* poursuit la FDA en avril 2016 pour avoir caviardé des liens avec l'industrie pharmaceutique dans le curriculum vitae de membres de ses Comités consultatifs, signe que le caviardage se porte toujours bien au Maryland où siège l'agence.

NOTE : « L'akathisie ou syndrome hypercinétique, pouvant mener à la violence, peut être médicamenteuse. C'est un *toxidrome*, une atteinte neurotoxique, parfois liée aux niveaux toxiques d'un psychotrope ou à son retrait brutal, chez des patients porteurs d'anomalies génétiques du métabolisme médicamenteux dues à des variantes dans les gènes de la famille enzymatique dénommée CYP450...

Le lien entre l'akathisie et la suicidalité est connu depuis les années 1950 et avec l'homicidalité depuis 1985. Healy et coll. ont décrit 9 cas de meurtre, suicide ou violence extrême chez des patients pourtant sans antécédents psychiatriques avant d'être médicamenteux³⁷. Les *homicides par akathisie* médicamenteuse surviennent parfois même sans anomalie génétique. Les médecins légistes qui n'envisagent pas la possibilité qu'un antidépresseur puisse contribuer à un comportement violent ou suicidaire sont mal avisés³⁸ »

* Après tout *ce n'est pas normal* d'avoir à recourir à la diatribe d'un parent perspicace pour renforcer la suspicion d'*homicidalité* médicamenteuse et apprendre que la plus grande agence du médicament au monde caviardait des notifications dérangeantes pour l'industrie... Ni qu'après réception de notifications probantes, l'on procrastine tellement avant de les ajouter au RCP, surtout quand elles révèlent des incidents de grande importance clinique et sociale. Si l'intention de l'agence est de protéger la

³⁶ Jeanne Lenzer. FDA to review « missing » drug company documents. *BMJ* 2004; 330: 7

³⁷ Healy D, Herxheimer A, Menkes DB. Antidepressants and Violence: Problems at the Interface of Medicine and Law. *PLoS Med* 2006 ; 3(9): e372

³⁸ Yolande Lucire & Christopher Crotty : Antidepressant-induced akathisia-related homicides associated with diminishing mutations in metabolizing genes of the CYP450 family. *Pharmacogenics and Personalized Medicine* 2011; 4: 65-81

réputation des fabricants et la sienne, on peut dire qu'elle rate ses cibles...

Ni de constater que l'idéation homicide associée à un médicament particulier puisse être nouvellement libellée dans un pays sans l'être promptement par toutes les autres autorités nationales... Ni que les médecins légistes appelés à élucider un suicide ou un homicide n'envisagent pas systématiquement la possibilité d'un lien de causalité quand des psychotropes sont décelés dans le sang en concentrations suffisantes.

* Pour résumer, souhaitons au niveau sociétal que de telles collusions ne franchissent pas trop souvent l'Atlantique, surtout après les révélations de l'affaire Mediator™. En pratique généraliste il convient, avant de prescrire des psychotropes, de penser au risque fréquent de rebond ou de sevrage ainsi qu'aux risques très rares d'akathisie, de violence, de suicide, voire d'homicide, et d'en informer les personnes concernées ou leur entourage. Et de relire la version courante du RCP qui réserve parfois de mauvaises nouvelles. Pour bonifier sa formation continue, on peut lire le *Deadly Psychiatry and Organised Denial* de Gøtzsche, assurément livre de l'année 2015 en psychopharmacologie.

EN : **Redaction of Drug Deaths at the FDA**

CENSURE UNIVERSITAIRE (FR)

FRANCE : En mai 2019 devait se tenir à la faculté de médecine de Bobigny le 8^e Colloque des groupes Princes et Sftg, portant sur la surmédicalisation et ses aspects controversés (dépistages, vaccins, dépenses...) mais sa tenue fut annulée de façon inattendue et injustifiée par la nouvelle doyenne de la faculté ; pourtant le précédent doyen parrainait le colloque depuis 2012³⁹. Bien qu'à petite échelle, cet événement fâcheux a quelque chose d'historique...

EN : **Academic Censorship**

CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE ou CRPV

Structure de pharmacovigilance desservant une région. Il promouvoit, recueille et valide les déclarations; il circule l'information à l'interne (centre national, autres CRPV, fabricant) et à l'externe (notificateurs, professionnels de santé, bulletins, colloques, formation continue). La décentralisation à l'échelle nationale, amorcée en France, commence à s'étendre à l'Espagne, au Canada, à la Suède et à d'autres pays. La formule française qui associe la fonction

- (a) de renseignement sur le médicament,
- (b) de conseil thérapeutique, et parfois
- (c) de centre de renseignement antipoison,

est probablement la formule qui se prête le mieux à l'amélioration de la qualité de la pharmacothérapie dans un pays.

FRANCE : On doit à la France le concept de régionalisation de la pharmacovigilance nationale où plus d'une trentaine de centres remplissent en plus le rôle de Centres d'information pharmaceutique et de conseil thérapeutique. Ils sont insérés dans un service ou unité de pharmacologie, de pharmacologie clinique et plus rarement, annexés à un Centre antipoison. Quelques uns offrent des compétences particulières, par exemple en tératovigilance (équivalent au MotherRisk de Toronto). Le CRPV français peut piloter une *enquête nationale de pharmacovigilance* dont il a choisi l'objectif; cette caractéristique administrative est motivante et on souhaiterait qu'elle se répande dans d'autres pays qui commencent à mettre sur pied des centres régionaux. Certains CRPV émettent périodiquement un Bulletin régional de pharmacovigilance⁴⁰. –

CANADA : Il fut un temps où les cinq CRPV financés par Santé Canada étaient gérés par des pharmaciens et insérés dans une structure concernant le domaine du médicament :

- a) En Colombie britannique. A Vancouver, le BC Regional ADR Centre était greffé au BC Drug and Poison Information Centre
- b) Dans les Provinces Maritimes. A Halifax, le Atlantic Regional ADR Centre était annexé au Drug Information Centre
- c) Dans les Provinces des Prairies. A Saskatoon, le Sask ADR Regional Centre était inséré dans le College of Pharmacy and Nutrition
- d) Au Québec. A Montréal, le Centre régional du Québec de notification des effets indésirables des médicaments était jumelé au Centre d'information pharmaceutique du Département de pharmacie de l'Hôpital du Sacré-Cœur
- e) En Ontario. A London, l'Ontario Regional ADR Centre était associé au LonDIS Drug Information Centre dans le London Health

³⁹ François Pesty

⁴⁰ MAISTRELLO. *PEDS* 1998; 7: 183

Sciences Centre

ESPAGNE : Ce pays comptait 17 centres en opération en 2019⁴¹

ÉTATS-UNIS : L'expérience ponctuelle du Rhode-Island n'a pas eu de suite, la FDA craignant de 'perdre le contrôle' et de déplaire aux fabricants...

ROYAUME UNI : L'expérience de quelques CRPV comme le *Northern Regional Monitoring Centre* continue sans toutefois se généraliser⁴² : 3 au R.-U., 1 en Écosse et 1 au Pays de Galle

EN : **Regional Pharmacovigilance Center**

CHONDROÏTINE SUPER SULFATÉE *Qualité du produit – Frelatage*

= contaminant trouvé dans des préparations d'héparine et responsable de plusieurs réactions anaphylactoïdes dont certaines fatales (> 240 cas mondialement) après administration intraveineuse

* C'est l'explication en 2008 du 'scandale de l'héparine frelatée' fabriquée en Chine et à l'origine de graves réactions aux É-U et en Allemagne.⁴³ Conséquence de la *délocalisation* à l'étranger de la fabrication des principes actifs et des produits finis

EN : **oversulfated chondroitin**; oversulfated chondroitin sulfate

* The explanation of the *tainted heparin scandal* - « In 2008, deadly heparin was made from pigs in China. Baxter sold heparin that was originally made in dodgy Chinese facilities where it was apparently adulterated with *over-sulfated chondroitin sulfate*. This heparin, labeled with the Baxter logo as if it were made in the US, apparently killed hundreds...

The source of contamination was never found, no one was ever prosecuted for causing it, and as far as I can tell, no one at Baxter who was responsible for this deadly outsourcing ever suffered any negative consequences »⁴⁴

« The chemical, oversulfated chondroitin sulfate, was connected to **246 deaths** and sickened hundreds of people who took the blood-thinning medicine, the FDA said at the time. Regulators never found at what point in the chain in China that the drug, sold in the U.S. by Baxter International Inc., was corrupted. The FDA closed its initial criminal investigation after it became difficult to obtain evidence in China »⁴⁵

« Starting late in 2007, hundreds of such reactions, and 21 deaths were reported in the US after intravenous heparin infusions. All the heparin related to these events in the US was made by Baxter International. We then learned that although the heparin carried the Baxter label, it was not really made by Baxter. The company had outsourced production of the active ingredient to a long, and ultimately mysterious supply chain...

- a) Baxter got the active ingredient from a US company, *Scientific Protein Laboratories* LLC, which in turn
- b) obtained it from a factory in China operated by *Changzhou SPL*, which in turn
- c) was owned by Scientific Protein Laboratories, and by *Changzhou Techpool Pharmaceutical Co* which in turn,

d) got it from several *consolidators or wholesalers*, who in turn

e) got it from numerous small, unidentified "*workshops*," which seemed to produce the product in **often primitive and unsanitary conditions**

None of the stops in the Chinese supply chain had apparently been inspected by the FDA nor its Chinese counterpart »⁴⁶

CHOPRA, SHIV : CHERCHEUR BAILLONNÉ (CA) : Lanceur d'alerte congédié

EN: **Shiv Chopra : Silenced Scientist**

« Shiv Chopra is a former government scientist who knows all-too-well about the perils of speaking his mind. He was a microbiologist at Health Canada. He was fired in 2004, after he publicly condemned the government for pressuring scientists to approve various veterinary drugs. Health Canada denies that this was the reason for his dismissal. Shiv Chopra's book is *Corrupt to the Core: Memoirs of a Health Canada Whistleblower*. He was in Ottawa.⁴⁷ »

CLIOQUINOL ET SMON

NDT : SMON est un *emprunt accepté* pour la névropathie myélo-optique subaiguë; en anglais *subacute-myelo-optic-neuropathy*

⁴¹ Juan Gérvas

⁴² <https://www.bmj.com/rapid-response/2011/10/29/regional-adr-monitoring-centres-exist-uk>

⁴³ Kishimoto TK. *N Engl J Med*. 2008;358(23):2457-67

⁴⁴ Roy Poses. <http://hcrenewal.blogspot.com/2016/04/the-more-things-stay-same-more.html>

⁴⁵ Roy Poses. *ibidem*

⁴⁶ Roy Poses. *ibidem*

⁴⁷ Gary Corbett, 2010

* Le clioquinol est un amoebicide iodé et chloré dérivé de l'oxyquinoléine, de la famille des hydroxy-quinolones halogénées. La dénomination commune internationale (DCI) *clioquinol* correspond au di-iodo-hydroxy-quinoléine

* Synthétisé en Allemagne au début du siècle, vendu sous le nom de Enterovioform[®], Mexaform[®], Emaform etc. initialement utilisé en Europe comme désinfectant cutané, il fut proposé comme désinfectant intestinal pour traiter les amibiases (infection intestinale manifestée par des crampes, des diarrhées), puis devint populaire contre la tourista, alors qu'au Japon de fortes doses étaient prescrites au long cours pour toutes sortes de maladies digestives...

Son utilisation répandue fut suivie d'une véritable catastrophe de pharmacovigilance, dite l'épidémie du SMON, un syndrome neurologique pouvant laisser de graves séquelles

* Cette histoire est une des plus instructives des *sagas de pharmacovigilance*, admirablement racontée par Ellison et Duesberg.⁴⁸ L'EIM est une atteinte neurologique provoquant des troubles visuels chez presque 30% (jusqu'à la cécité dans près de 15% des cas), des troubles sensitifs et moteurs dans les jambes (jusqu'à la paralysie chez presque 30%, dont 15% en chaise roulante). On l'a désigné *neuropathie myélo-optique subaiguë* et abrégé SMON⁴⁹

La tragédie fut surtout Japonaise pour cet antiseptique en vente libre associé à plus d'une *dizaine de milliers* de neurotoxicités invalidantes, des névropathies myélo-optiques subaiguës (alias SMON ; au JA surtout).

* AMM vers 1930 (FR, UK) ; 1934 (JA). Sortie en 1970 (JA) ; 1973 (UK, FR, DE) ; 1981 (UK) ; 1985 (FR, DE, etc.). Des délais variant de 36 à 55 ans

* Le SMON est un syndrome neurologique relié à l'exposition au clioquinol (Enterovioform[®]; Mexaform, Emaform, etc.), antidiarrhéique qui fit plus de 10 000 victimes presque exclusivement japonaises; près de 15% finirent leurs jours paralysés / en chaise roulante, d'autres devinrent aveugles / malvoyants (près de 30%)

* En Occident, le produit en vente libre était utilisé surtout contre la tourista des voyageurs. Il fut introduit au Japon en 1934, consommé abondamment, puis retiré en 1970, un retard inacceptable. Les premières publications argentines lançaient l'alerte en 1935 mais ne furent pas prises en compte parce que non rédigées en Anglais, suffisance universitaire anglosaxonne oblige, et le fabricant ne pu que s'en réjouir

* Il s'est passé 44 ans entre ces publications et le jugement contre le fabricant en 1979 à Tokyo. Le président de l'entreprise dut faire des excuses à genoux à la télévision mais c'est quand même moins pire que de se faire hara-kiri...

* Ce fut une des grandes catastrophes de la pharmacovigilance moderne, en vertu du nombre d'invalidités encourues. L'Orient a ainsi eu son clioquinol et ses adultes paralysés ou aveugles, la pharmacovigilance n'y existait pas, mais cette crise majeure la fit démarrer. L'Occident a eu son thalidomide et ses bébés malformés, la crise y déclencha la mise en place de structures nationales de pharmacovigilance

* Les cas signaux furent ignorés. En 1930 le clioquinol est proposé en comprimés comme amoebicide désinfectant intestinal appelé Entero-Vioform^{MD}. Il est commercialisé au Japon en 1934. En décembre 1935 deux articles écrits en espagnol par les médecins argentins Grawitz et Barros signalent des complications neurologiques apparues après la consommation de doses excessives. Ces deux cas-signaux furent totalement *ignorés* de la communauté médicale et pharmaceutique. Même que l'un des auteurs avisa le fabricant Ciba-Geigy.

* Ce fut une histoire de recours collectif réussi, il se met en branle au Japon en mai 1972, contre Ciba-Geigy-Japon, 15 autres distributeurs, 23 médecins et hôpitaux, et le ministère de la Santé. Cette année là, le médecin suédois Olle Hansson témoigna au Japon comme expert, après avoir trouvé une quarantaine de cas dans son pays et devenu un dénonciateur convaincu..

Les avocats mandatés découvrent que la FDA a déjà restreint le clioquinol depuis 10 ans; que des médecins étrangers qui avaient déjà rapporté les EIM du clioquinol furent contactés par Ciba-Geigy et invités à venir gratuitement visiter le fabricant en Suisse et à ne pas venir témoigner au Japon. Le suédois Hanson représente l'exception

⁴⁸ The SMON Fiasco, Bryan Ellison & Peter Duesberg, Inventing the AIDS Virus, 1996 – The Virus Myth <virusmyth.net/aids/data/besmon> consulté 29.11.2011

⁴⁹ <unu.edu/unupress/unupbooks/uu05se/uu05se0e>

On accusa le fabricant d'avoir :

- a) ignoré les premiers signaux argentins en 1935, un an après le lancement en 1934;
- b) ignoré les travaux chez l'animal;
- c) ignoré les notifications spontanées;
- d) blâmé les japonais d'une quelconque susceptibilité raciale

* Le 3.8.1978 la Cour du District de Tokyo condamne le fabricant principal et tous les autres intervenants, malgré six ans de manœuvres des avocats de la défense. C'est à *genoux* à la télé que le représentant du fabricant doit offrir des excuses et une compensation monétaire substantielle aux victimes. La Cour prétend que :

- a) le risque était prévisible depuis 1956;
- b) des tests de toxicité n'avaient pas été faits après les premiers soupçons;
- c) les fabricants sous licence - 186 produits à base de clioquinol - partageaient la responsabilité avec l'innovateur;
- d) les médecins prescripteurs n'auraient pas du se fier entièrement aux prétentions des fabricants;
- e) le fabricant continuait d'avoir des responsabilités même après la mise sur le marché et l'inclusion dans des formulaires nationaux;
- f) les autorités sanitaires japonaises ne l'avaient pas règlementé de façon adéquate

* La lenteur des prescripteurs à réagir fut remarquée. Même quand tous les éléments scientifiques furent disponibles, les médecins japonais ne pouvaient imaginer être à l'origine d'un tel syndrome par leurs propres prescriptions; culpabilité et orgueil obligent, reconnaître une telle chose revenait à un aveu. Et pourtant l'imputabilité était forte, appuyée par les arguments suivants :

- a) un principe actif commun à Enterovioform, Emaform et Mexaform : le clioquinol
- b) une association temporelle avec la consommation individuelle
- c) une relation dose-réponse
- d) une association temporelle collective, avec les ventes du produit
- e) une origine virale exclue après des recherches laborieuses
- f) la preuve animale de l'absorption systémique
- g) un métabolite verdâtre dans les urines des victimes

* Le retrait fut tardif : 11 000 victimes. Il est survenu en 1970 à Tokyo, soit **35 ans** après les premiers signaux argentins publiés en espagnol et ignorés de la communauté internationale et du fabricant, et **15 ans** après le début au Japon d'une véritable épidémie d'un syndrome neurologique médicamenteux invalidant dont la cause demeurait mystérieuse. Quinze ans de trop entre les premières et les dernières des 11 000 victimes japonaises entre 1955 et 1970

* L'enquête de pharmacovigilance y accusa de sérieux retards dans l'obtention du retrait parce que les chercheurs japonais cherchaient un nouveau virus. Le retrait survint seulement après avoir entraîné des dégâts majeurs au Japon.⁵⁰

* Cette 'épidémie' de l'ère moderne fut presque entièrement limitée au Japon, seulement 200 cas furent connus à l'étranger en 1980; même les japonais émigrés en Amérique du Sud furent épargnés. D'autres pays du Sud-Est asiatique furent de grands consommateurs de clioquinol mais les cas furent rares...

L'existence d'une prédisposition pharmaco-génétique est possible et la posologie moyenne était plus élevée au Japon qu'ailleurs; les personnes le plus sévèrement atteintes prenaient les plus hautes doses. Il n'y eut pas de 'pandémie'

* Comment expliquer que l'enquête ait duré si longtemps avant de soupçonner le produit ? Les causes sont multiples et toutes aussi instructives les unes que les autres :

- a) On prescrit pour des problèmes gastro-intestinaux, incluant les crampes abdominales et la diarrhée; le SMON débute par des

⁵⁰ R Kono. The SMON Virus Theory. Lancet, ii (1975): 370-371 - I. Shigematsu, H. Yanagawa, S.I. Yamamoto, and K. Nake, Epidemiological Approach to SMON (Subacute Myelo-Optico-Neuropathy), Japanese Journal of Medicine, Science and Biology, 28 Supplement (1975): 23-33

symptômes digestifs qu'on interprète comme une aggravation de la maladie traité et alors on poursuit à plus forte dose le traitement au clioquinol. C'est le *biais protopathique* (appliqué à un EIM) défini comme une prise de médicament motivée par l'apparition des premiers symptômes de la maladie

b) On n'imagine pas que le clioquinol puisse être absorbé car il est présenté par le fabricant comme antiseptique de surface – peau, intestin – et la pharmacocinétique du produit n'est pas connue. Même un pharmacologue japonais n'a pas 'cliqué' quand ses souris sont mortes d'intoxication au clioquinol. Aujourd'hui les études de cinétique chez l'animal et l'homme font partie intégrante des dossiers d'AMM

c) Il y avait une certaine ressemblance avec la polio (paralysie des jambes), en Occident on venait de découvrir les 'virus lents', la maladie se concentrait dans des familles ou des villages, des virologues dirigeaient les enquêtes, les chercheurs japonais étaient convaincus d'une origine virale, peut-être microbienne, et s'obstinaient dans cette voie malgré les résultats négatifs les uns après les autres. L'entêtement s'avérait supérieur à l'ouverture d'esprit.

d) Les cliniciens, *sans éducation pharmacologique*, n'avaient pas vérifié dès le début des enquêtes la nature du principe actif contenu dans Enterovioform®, Mexaform®, Emaform. Autrement dit ils ne savaient pas ce qu'ils conseillaient
EN : **clioquinol and SMON**

CONGÉDIEMENT D'UNE RÉDACTRICE AU LANCET

EN : **dismissal of an Editor at the Lancet**

* Statement on 26/5/2010 from Dr Rhona MacDonald, former senior editor, The Lancet : « After two months of disciplinary procedures in which I was not allowed to talk to anyone, I have been dismissed from my position as senior editor of *The Lancet* for putting my ethical obligations before the policies of Elsevier, The Lancet's publisher. I believe that telling the truth is always the best policy and so I have not entered into any agreement with Elsevier⁵¹. »

DELAYS IN THE POST-MARKETING WITHDRAWAL OF DRUGS TO WHICH DEATHS HAVE BEEN ATTRIBUTED: A Systematic Investigation and Analysis – (Synthèse méthodique) Médicaments mortels – Retraits tardifs

ONAKPOYA, Igho J et al. *BMC Medicine* 2015 ; 13: 26⁵²

« Post-marketing withdrawal of medicinal products because of deaths can be occasioned by evidence obtained from

- a) case reports,
- b) observational studies,
- c) randomized trials, or
- d) systematic reviews

« Our objectives were to identify medicinal products that were withdrawn after marketing in association with deaths, to search for the evidence on which withdrawal decisions were based, and to analyse the delays involved and the worldwide patterns of withdrawal.

At least 40% of the drugs were withdrawn in more than one country, but only 26 (27%) were reportedly withdrawn "worldwide" (i.e., in all the countries in which they had been marketed). 16 products continued to be marketed in some countries, despite having been withdrawn in at least 2 others

The evidence for withdrawal in most cases came from **case reports** (79/95; 83%). In 3 cases, the evidence was based on the results of case-control studies and in 8 cases on randomized controlled comparisons. In one of those cases (rosiglitazone) there was also evidence from cohort studies and a systematic review. The evidence for withdrawal of two drugs (celecoxib and rofecoxib) was based on the results of randomized comparisons or meta-analysis

Results suggest that some deaths associated with these products *could have been avoided*. Manufacturers and regulatory authorities should *expedite investigations* when deaths are reported as suspected ADRs and consider *early suspensions*.

Increased transparency in the publication of clinical trials data and improved international co-ordination could shorten the delays in withdrawing dangerous medicinal products after reports of deaths and obviate discrepancies in drug withdrawals in different countries »

⁵¹ PHM Global Secretariat

⁵² doi:10.1186/s12916-014-0262-7 - <https://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-014-0262-7>

DIÉTHYLSTILBESTROL (DES) IN UTERO *Tragédie*

* utilisé sans preuve pour prévenir les avortements spontanés ; associé à plus d'un millier de cancers du vagin (adénocarcinomes nécessitant une chirurgie mutilante) survenant dans la vingtaine chez les 'filles DES' sans compter d'autres problèmes gynécologiques et reproductifs apparaissant parfois à la 2^e génération et mêmes chez les hommes

AMM de l'indication en 1938 (R-U) ; en 1947 (USA) contre les fausses couches

Sortie de l'indication en 1971 (É.-U.) ; 1975 (BE) ; 1976 (CA) ; 1977 (FR, DE, OE, NL) ; 1978 (AU)

* La longue durée de l'utilisation dans cette indication, au moins une vingtaine d'année, s'explique par le délai d'apparition de ce cancer, lui aussi d'une vingtaine d'années, mais dès 1971 tous les autres pays auraient dû suivre l'exemple des É.-U. mais ne l'ont pas fait. Cette tragédie est reliée aux meneurs d'opinion en gynécologie plus qu'à un fabricant. L'inefficacité dans cette indication fut pourtant démontrée au début des années 1950

diethylstilbestrol or des in utero (distilbene)

« The history of the drug DES and the organization [DES Action](#) includes court battles that changed laws, grassroots organizing that grew into advocacy at the highest levels, the FDA's failure to protect women, and reproductive rights violated on a massive scale, including more than 5 M women..

DES was a synthetic hormone given to pregnant women from the 1940s through the early 1970s. Poorly conducted research seemed to indicate that it saved pregnancies that were at risk of miscarriages, but better research proved the opposite. Worse, DES unexpectedly crossed the placental barrier so it affected fetal development. The mothers given DES had a much higher incidence of breast cancer decades later...

20+ years after birth, DES daughters were found to have much higher rates of infertility. Many had poorly developed reproductive organs and some developed a **rare vaginal cancer**. Research is going on now following the grandchildren. (For more information on the issues facing DES mothers, daughters, sons, and grandchildren, please see the [DES Action website](#) ⁵³»

FACTEUR ANTIHÉMOPHILIQUE CONTAMINÉ AU VIH *Histoire scandaleuse*

EN : HIV Contaminated Anti-Hemophilic Factor

« Bayer and its company Cutter Laboratories manufactured AHF (anti-hemophilic factor), a blood product used by hemophiliacs to treat uncontrolled bleeding. In the late 1960s the corporation began manufacturing AHF using pools of blood (plasma) from thousands of donors, often recruited from populations at high risk for hepatitis...

In the early 1980s Cutter Laboratories realized that its AHF was contaminated with HIV but its financial investment in the product was considered too high to destroy the inventory. Cutter continued to sell the contaminated AHF to markets willing to accept it, including overseas markets in Asia and Latin America, *without the recommended precaution* of heat treating the product to eliminate the risk... Customers were not informed of the risk and as a consequence, hemophiliacs who infused the HIV-contaminated AHF tested positive for HIV and developed AIDS »⁵⁴

FILIÈRE ALIMENTS ET DROGUES / FILIÈRE AGROPHARMACEUTIQUE *Agropharmacie*

Food And Drug Connection (USA)

"Eli Lilly is now sole manufacturer of recombinant bovine growth hormone (rBGH, Posilac®) bought from Monsanto in 2008. This artificial growth hormone given to dairy cows to make them produce more milk (even if it increases levels of IGF-1 - a hormone linked to cancer - in milk from cows treated with rBGH), has been linked to breast cancer and other health problems ...

Lilly also manufactures breast cancer treatment medications like Gemzar® (gemcitabine) and a pill, Evista® (raloxifen) claimed to reduce the risk of breast cancer in high risk women (combined sales \$2 683 M in 2008)...

Posilac® (bovine somatotropin - \$985 M sales in 2008) is allowed in the USA but banned in Canada, Japan, European Union. Ironically the American Breast Cancer Awareness Month was actually started by an American subsidiary of a British chemical company⁵⁵"

« In addition to producing and selling breast cancer-linked rBGH, Eli Lilly manufactures Gemzar™ to 'prevent' breast cancer, and Evista™ to treat it. That's a highly lucrative profit cycle around breast cancer, all from a company that proudly declares core corporate values of 'integrity, excellence, and respect for people.' At *Breast Cancer Action*, we call this *pinkwashing* because by

⁵³ Su Roboti, for <https://desaction.org>

⁵⁴ <https://www.industrydocumentslibrary.ucsf.edu/drug/collections/blood-products/> accessed 14.5.2016

⁵⁵ Health Action Group. <http://thinkbeforeyoupink.org/>, an American health advocacy group not sponsored by industry (accessed 10.2009)

manufacturing rBGH, Eli Lilly clearly puts profits before women's health »⁵⁶

FLU VACCINATION : THE GAP BETWEEN EVIDENCE AND PUBLIC POLICY – (Article phare)

Teresa FORCADES i VILLA. *Int J Health Serv* 2015; 45(3): 453-70 - doi: 10.1177/0020731415585976

« The research presented in this article exposes a wide gap between evidence and public policy with regard to influenza vaccination in the context of the 2009 pandemic and with regard to yearly seasonal epidemics. It shows that the WHO and health authorities worldwide failed to protect the interests of the most vulnerable during the 2009 flu pandemic and demonstrates a lack of scientific base for seasonal flu vaccination campaigns...

Narrowing the gap between scientific evidence and public health policies with regard to influenza is a serious and urgent matter, one that implies confronting the interests of big pharmaceutical corporations and their allies at academic and government levels. The credibility of science and the well-being of many are at stake »

Vaccination anti-grippale : L'écart entre les preuves et les politiques publiques (Traduction libre)

* Étapes marquantes, toutes injustifiées :

17 avril 2009 : 2 cas observés en Californie

26 avril 2009 : 20 cas observés aux É.-U. dont aucun fatal, suffisent pour déclarer une urgence nationale. C'est aberrant.

29 avril 2009 : l'OMS déclare une pandémie de niveau 5, basée sur un faux pronostic de gravité

En Mai 2009 : l'OMS change la définition du terme pandémie pour passer à l'étape suivante

11 juin 2009 : l'OMS déclare une pandémie de niveau 6

* L'OMS, les CDC et la FDA offrent les droits d'exploitation à un cartel de quelques fabricants parmi les plus riches au monde, notamment Novartis, Sanofi et GSK, ce qui exclut les industries génériques des pays moins riches. Prétextant l'urgence de la fausse pandémie annoncée, on exempte les firmes de l'évaluation de la sécurité vaccinale et on leur accorde l'immunité en cas de recours judiciaire pour raisons de vaccinogilance.

* Une grande majorité des pays développés et en développement cèdent à la pression et achètent des quantités incroyables de vaccins, jusqu'à deux fois le nombre de leurs citoyens (quand les promoteurs leur disent qu'il faudra peut être vacciner deux fois, allégation retirée après la conclusion des contrats d'achat), grugeant ainsi les budgets publics. On gonfle les prix après des menaces voilées de ruptures de stock. Mais la Pologne se tient debout grâce à sa présidente et à sa ministre de la Santé : décision qui s'avérera sage car la mortalité par H1N1 fut de 1/210 000 en Pologne, contre 1/192 000 en France et 1/242 000 en Italie où la vaccination eut lieu, donc aucune différence.

* Une méta-analyse des essais cliniques – sujette à caution de par leurs financements privés – admet un taux d'EIV graves de 1/7692 vaccinés.

GOOD PHARMA : The Public-health Model of the Mario Negri Institute – (Livre numérique et imprimé en éthique de la recherche)

LIGHT, Donald W & Antonio F MATURO. London (UK)/New York (USA) : Palgrave-MacMillan ; 2015⁵⁷ – 300 pages - ISBN 9781137374332 & 388339 -

« Drawing on key concepts in sociology and management, this history describes a remarkable institute that has elevated medical research and worked out solutions to the troubling practices of commercial pharmaceutical research. *Good Pharma* is the answer to Goldacre's *Bad Pharma* : ethical research without commercial distortions »

« From patient-orientated research to patient-orientated research... Drawing on key concepts in sociology and management, this history describes a remarkable institute that has elevated medical research and worked out solutions to the troubling practices of commercial pharmaceutical research. *Good Pharma* is the answer to Goldacre's *Bad Pharma*, ethical research without commercial distortions that mislead doctors and patients...

This extended case history of the Mario Negri Institute describes how a brilliant young researcher, Silvio Garattini, and a boldly imaginative philanthropist, Mario Negri, conceived of an independent, ethics-based research institute to develop better

⁵⁶ Breast Cancer Action, 2012

⁵⁷ <http://www.palgrave.com/us/book/9781137388339>

medicines for patients. It may sound obvious; yet patent-based research usually develops minor variations...

This book describes the Institute's influence on founding the WHO Essential Medicines List, nurturing the Cochrane Collaboration, and reforming European regulations to reduce commercial influences and increase transparency. The Mario Negri model for pharmacological research and policy offers an alternative to today's costly, wasteful drug development with few benefits for patients. A revolution is needed »

« *Good Pharma* is the story of the Mario Negri Institute which is based in a working class suburb of Milan. Mario Negri was a wealthy patron who on his death in 1960 bequeathed a large sum of money to support independent pharmaceutical research to an upcoming researcher Silvio Garattini. At the time new drugs were spilling out of the pharmaceutical industry in abundance – psychopharmacology had just come into being and Garattini had played a part in its birth...

New techniques to detect ever smaller amounts of drugs or neurotransmitters or toxins were also emerging and this played straight into Garattini's strengths. Garattini and Alfredo Leonardi set about building an Institute centred on the new drugs and new techniques. Trying to make their way in the world they were met with bemusement at their presumption that anyone stood anything to gain from linking to them...

Five decades later having faced down the Italian government, the European regulator, GSK and endless pharmaceutical companies, no-one even thinks about dismissing them...

Major discoveries in cardiology have come from their organization of some of the first mega-trials in medicine; major discoveries in chemotherapy have come from pioneering research on new compounds; major discoveries in environmental toxicology from their abilities to detect toxins and more recently drug residues in the environment...

There are probably very few families anywhere whose health has not benefited from Mario Negri discoveries or Mario Negri *resistance to industry* or to political efforts to cut corners or fudge data. They continue to grow *without ever having patented* any of their many discoveries or *concealing any of the data* from experiments that didn't work out or accommodating any of their trials to industry's wishes...

Reading this history, it feels that if there is a sign saying the conventional wisdom points left, Mario Negri have gone right, until you realize that in fact what has happened is what they've done was widely supported in the 1960s and it's the field that has gone the opposite direction not Mario Negri. Almost everyone has heard of the Cochrane Collaboration, but Mario Negri were pioneering these paths 30 years earlier and doing so across the full range of medical disciplines rather than just clinical trials...

Hard-bitten ex-Army type insiders like Tom Jefferson who took on Roche over its claims about Tamiflu and won, view the Mario Negri operation with awe but it's more than it's worth for industry to let anyone know that there is another way of doing things. If this caught on in medicine, who knows the example might spread to the wider economy »⁵⁸

La bonne recherche pharmaceutique : Le modèle de l'Institut Mario Negri orienté vers la santé publique – (Traduction libre)

* Belle démonstration de la faisabilité d'une recherche orientée vers les patients plutôt que vers les brevets dans un institut qui résiste à la pharma-co-dépendance.

GØTZSCHE CONGÉDIÉ PAR LA COCHRANE EN 2018 *Censure institutionnelle*

« L'intégrité scientifique médicale vient d'être décapitée...

Chaque jour les médecins prennent des décisions diagnostiques et thérapeutiques. Comme ils pratiquent une médecine scientifique, il doivent se fier sur la littérature médicale relayée par une formation continue et des guides de pratique clinique. Le hic est que cette littérature médicale est si abondante qu'elle est devenue impossible à digérer. Ainsi est né un réseau international de collaborateurs indépendants fondé en 1993 par le britannique Iain Chalmers, un pionnier disciple de Archibald Cochrane dans l'élaboration des règles à suivre pour évaluer et valider les nouvelles interventions et pratiques médicales.

Le réseau Cochrane à but non lucratif, indépendant et transparent, devint l'une des institutions scientifiques les plus fiables pour analyser cette littérature et éclairer les soignants. Plus de dix mille collaborateurs dans plus d'une centaine de pays sont regroupés en une cinquantaine de Centres d'évaluation. Les plus de sept mille synthèses méthodiques produites sur plus de deux décennies font autorité.

⁵⁸ David Healy, 2.10.2015

Son cofondateur Peter Gøtzsche fonda aussi le Centre nordique d'évaluation dans le CHU Rigshospitalet de Copenhague. Au fil des ans il devient l'un des experts les plus respectés de son époque pour son évaluation critique des essais cliniques et sa dénonciation d'une corruption du savoir par les industries de la santé, d'où des dépistages de masse controversés, un usage abusif des psychotropes, des réglementations laxistes, une tolérance de prix exorbitants et une omerta entourant les effets indésirables des nouveautés.

Il a publié aux PUL deux livres provocants, *Médicaments mortels et crime organisé* et *Psychiatrie mortelle et déni organisé*. Il a aussi constaté que les auteurs des synthèses Cochrane (limitées aux essais cliniques publiés majoritairement financés par les fabricants) peuvent inclure des personnes en conflit d'intérêt et surtout, ne tiennent pas compte des essais cliniques négatifs non publiés, des enquêtes sur le terrain, des critiques fondées et des rapports de graves incidents thérapeutiques.

Entretemps, la gouvernance londonienne a accepté plus d'un million de dollars d'une fondation privée intéressée au développement pharmaceutique. Cela illustre un virage corporatiste, centralisateur, et conservateur pour cette institution. Les lobbies industriels et professionnels se mettent en branle et jurent qu'un jour ils auraient la peau de ce dénonciateur dérangeant. Et bien ils ont finalement eu sa tête sur un plateau.

En septembre 2018 la gouvernance Cochrane a brutalement congédié Gøtzsche de son directoire, et en octobre le CHU où il dirigeait son Centre nordique a emboîté le pas et l'a congédié. Ces deux expulsions sauvages sont du jamais vu dans ces milieux. Elles sèment stupeur et consternation : plus de dix mille collaborateurs à la Cochrane (incluant son fondateur Iain Chalmers), universitaires et patients ont réclamé à hauts cris sa réhabilitation.

Cette récente victime de la corruption institutionnelle se défend avec un courage hors du commun dans un livre dévastateur - certainement le livre de l'année en éthique médicale⁵⁹. Si la Cochrane persiste dans cette voie, c'est l'indépendance académique, la liberté d'expression en science appliquée et la qualité de la prochaine prescription de votre médecin qui sont en jeu. Les universitaires d'ici et d'ailleurs doivent manifester leur indignation et éviter de faire comme une vigie qui, sur la passerelle du Titanic, ne donnerait pas l'alerte⁶⁰.

EN : dismissal of Gøtzsche by the Cochrane in 2018

« If Dr. Gøtzsche has been suspended for taking a stand to defend conclusions based on best available clinical evidence, then it is not a personal employment matter. It becomes a matter of academic freedom and Rigshospitalet will be sitting on the wrong side of the fence. Until now, no justification whatsoever was provided to explain the suspension of Dr. Gøtzsche. As long as Rigshospitalet does not provide any further justification, I will consider this decision as a terrible encroachment on academic freedom. I am impressed by the quality of Dr. Gøtzsche's contributions to the debates in pharmaceutical policy.

I would appreciate if you could provide details about the reasons why Peter Gøtzsche is being suspended by Rigshospitalet. I hope these reasons are strong and convincing because Dr Gøtzsche's contribution to the debate surrounding clinical evidence has been more than strong and convincing. Such contribution should be protected and encouraged, not silenced and discarded. I would appreciate if you could justify your decision or reconsider your decision⁶¹. »

MEDICAL SCIENCE INTEGRITY DECAPITATED⁶²

Every day doctors make diagnostic and therapeutic decisions. As they practise scientific medicine, they must rely on medical literature passed on via continuing education and clinical practice guidelines. The problem is that this medical literature is so abundant that it has become impossible to digest.

Thus, was born an international network of independent collaborators. Founded in 1993 by two pioneering British doctors, Iain Chalmers and Archibald Cochrane, the Cochrane Collaboration established rules for evaluating and validating new medical interventions and practices.

COCHRANE BECOMES TRUSTED FOR INDEPENDENT REVIEWS

Non-profit, independent and transparent, Cochrane became one of the most trusted scientific institutions to analyze this literature and inform health professionals with systematic reviews. More than ten thousand collaborators in over one hundred countries are grouped into fifty or so evaluation centres. In the last two decades, the more than seven thousand reviews methodically produced were considered authoritative.

⁵⁹ Death of a Whistleblower and Cochrane's Moral Collapse. Peter C. GØTZSCHE. Denmark : Peoples's Press; January 2019 (numérique)

⁶⁰ Ont cosigné en 2019: Pierre Biron, Jean-Claude St-Onge, Geneviève Rail, Louise Authier, Robert Béliveau, Bernard Dugré, Marie-Claude Goulet, Michel Labrecque, René Laviguer, Maurice Leduc, Paul van Nguyen, Jacques Thivierge

⁶¹ Marc-André Gagnon, 2018, Courrier à la direction de la Cochrane

⁶² Biron P et al. 14.6.2019 - <https://pharmawatchcanada.wordpress.com/2019/06/14/medical-science-integrity-decapitated/>

PETER GØTZSCHE DENOUNCES CORRUPTION

Peter Gøtzsche, one of the network's co-founders, also founded the Nordic Cochrane Centre as part of the Rigshospitalet University Hospital in Copenhagen. Over the years, he became one of the most respected experts of his time for his critical evaluation of clinical trials and his denunciation of the corruption of knowledge by health industries, leading to controversial screening programmes, abuse of psychotropic drugs, lax regulations, tolerance of exorbitant prices, and a code of silence surrounding the adverse effects of new products.

CONFLICT OF INTEREST EMERGES AT COCHRANE

Gøtzsche has published two challenging books, *Deadly Medicines and Organized Crime* and *Deadly Psychiatry and Organized Denial*. He has also noted that some Cochrane reviews (limited to published clinical trials mainly funded by the manufacturers) have begun to accept external reviewers with conflicts of interest and, most concerning, have avoided taking into account unpublished negative trials, field investigations, founded criticisms, and reports of therapeutic accidents.

COCHRANE'S BOARD ACCEPTS BRIBES

Meanwhile, Cochrane's London-based governance board has accepted more than \$1 million from a private foundation interested in pharmaceutical development. This illustrates a major corporatist, centralizing, and conservative turn for the institution. Industrial and professional lobbies kicked into gear, vowing that one day they would get rid of a damaging whistleblower. Well, they finally got Peter Gøtzsche's head on a platter.

GØTZSCHE BRUTALLY DISMISSED

In September 2018, the Cochrane governing body brutally dismissed Gøtzsche from their Board, and soon after the university hospital where he ran his Nordic Centre followed suit. Such savage expulsions have never been seen in these circles. They resulted in international shock and consternation; more than 8000 Cochrane associates (including founder Iain Chalmers), academics and patients clamoured for his rehabilitation.

SCIENTIFIC AND MEDICAL INTEGRITY AT RISK

This recent victim of institutional corruption defends himself with uncommon courage in a devastating book—certainly the book of the year in medical ethics⁶³. If Cochrane persists in this path, then academic independence, freedom of expression in science, and the quality of your doctor's next prescription are at stake. Academics here and everywhere must show their indignation and avoid behaving like a lookout on the bridge of the Titanic who would not sound the alarm.

HÉMOVIGILANCE

Le plus grand scandale d'hémovigilance fut celui du sang contaminé par le VIH et le VHC, en France, au Canada et au Japon. L'*hémovigilance* est la surveillance structurée des événements ou effets graves ou inattendus dans la chaîne transfusionnelle des produits sanguins. Selon l'Asm en 2017, elle « a pour objet l'ensemble des procédures de surveillance, d'évaluation et de prévention des incidents et effets indésirables survenant chez les donneurs ou les receveurs de produits sanguins labiles. Porte sur l'ensemble de la chaîne transfusionnelle, de la collecte des produits sanguins labiles jusqu'au suivi des receveurs. Comprend également le suivi épidémiologique des donneurs»

EN : **hemovigilance; blood products safety monitoring**

RÉFÉRENCES

Un livre sur la France : *L'affaire du sang contaminé (1983-2003)*. Chauveau, Sophie. Paris : Les Belles Lettres; 2011 – 271 pages⁶⁴
- L'auteure présente le scandale en France, où des coupables furent identifiés et condamnés; au Canada personne ne fut condamné après un enquête pipée d'avance.

Un rapport sur le Canada : *Le rapport Krever (1999)*. Hon Horace Krever. Ottawa - Après la pire catastrophe en santé publique au Canada, c'est plus de 60 mille pages de témoignages qui sont présentés à la commission lancée en 1993 et présidée par le juge Horatio Krever sur l'approvisionnement des produits sanguins au Canada. *In fine* personne personne n'est condamné après cet accablant rapport officiel.

« Ce rapport décrit un désastre sans précédent qui s'est abattu sur le système de santé publique au Canada à la fin des années 1970 et pendant les années 1980. Les réserves nationales de sang ont été contaminées par deux virus infectieux dont l'un causait une nouvelle maladie et l'autre entraînait une maladie qui, même si elle existait depuis de nombreuses années, n'avait

⁶³ Gøtzsche, Peter C. (2019). *Death of a Whistleblower and Cochrane's Moral Collapse*. Denmark: People's Press.

⁶⁴ <https://www.eyrolles.com/Sciences/Livre/l-affaire-du-sang-contamine-9782251430256/>

jamais été cernée de façon précise. Le premier de ces agents infectieux était le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), agent causal du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), et le deuxième agent infectieux était le virus de l'hépatite C (VHC) ». Il est disponible en ligne en version originale et française⁶⁵.

AU CANADA

Une présidente du comité canadien des produits sanguins, pharmacienne universitaire et même doyenne, passe les comptes-rendus des réunions de son comité à la déchiqueteuse « par erreur » et personne de haut placé ne s'en émeut. La Croix-Rouge fédérale demeure étrangement discrète pour ne pas dire négligente, et il s'en suit une cession de cet organisme paragouvernemental quand le Québec décide de créer sa propre banque de produits sanguins nommée Héma Québec et qui à ce jour fonctionne très bien.

FACTEUR ANTIHÉMOPHILIQUE CONTAMINÉ AU VIH

EN : HIV Contaminated Anti-Hemophilic Factor

« Bayer and its company Cutter Laboratories manufactured AHF (anti-hemophilic factor), a blood product used by hemophiliacs to treat uncontrolled bleeding. In the late 1960s the corporation began manufacturing AHF using pools of blood (plasma) from thousands of donors, often recruited from populations at high risk for *hepatitis*... In the early 1980s Cutter Laboratories realized that its AHF was contaminated with HIV but its financial investment in the product was considered too high to destroy the inventory. Cutter continued to sell the contaminated AHF to markets willing to accept it, including overseas markets in Asia and Latin America, without the recommended precaution of heat treating the product to eliminate the risk... Customers were not informed of the risk and as a consequence, hemophiliacs who infused the HIV-contaminated AHF tested positive for HIV and developed AIDS »⁶⁶

HOMÉOPATHIQUES, PRODUITS

* définis comme une petite quantité d'eau pure, ce qui leurs a valu le surnom ironique de *placebos purs*. Par opposition à placebo *impur*, tel un vaccin salin avec adjuvant aluminé (et que l'on tente de faire passer pour un vrai placebo au cours des essais pivots de vaccins contre les VPH)

* si on appliquait l'idéologie homéopathique à un poison comme la ciguë (plante qui cause une paralysie ascendante), alors une dilution quasi infinie de ciguë, qui ne contiendrait plus que 'la mémoire'⁶⁷ que l'eau de ce poison, pourrait guérir un Guillain Barré (paralysie ascendante auto-immune affectant la myéline des motoneurones).

* bien que proposé comme médicament, il n'en remplit pas les conditions car il ne contient pas de substance active pouvant agir sur un organisme vivant et n'induit pas d'effets toxiques en surdose ni d'effets indésirables sauf en cas de contamination lors de la préparation ou la conservation - Il est difficile d'invoquer une base scientifique à l'enseignement de l'homéopathie dans les écoles de pharmacies, ainsi qu'à son remboursement par des assureurs publics (en juin 2019 la Commission de transparence le remet en question).

« La consultation homéopathique, non pas ses produits, est associée à des améliorations cliniques tangibles dans l'arthrite rhumatoïde en phase active mais relativement stable » selon un groupe de praticiens; cette opinion témoigne de l'importance de la relation thérapeutique, principale composante de l'effet placebo basé lui même sur une croyance, une confiance et non sur une science clinique. Les homéopathes écoutent et questionnent.

« Consultations en homéopathie et astrologie » est inscrit devant une clinique au Portugal, nous rapporte un lecteur de *la revue Prescrire* et dont la réaction est que 'Cela a le mérite de la franchise'⁶⁸ »

* La preuve que tous les médicaments dignes de ce nom sont potentiellement toxiques est que les études pré-cliniques durant la mise au point prévoient la détermination de la dose qui tue 50% des animaux servant de cobayes, dite dose létale 50 ou dose létale médiane. On s'en inspire pour déterminer la première dose qui sera administrée au premier cobaye humain durant la première étape clinique de la mise au point, dite Phase I. Les produits homéopathes ne tuent pas et ne sont pas soumis aux essais de Phase I pour obtenir un permis de commercialisation, et encore moins de Phase II et III

* L'argument voulant que le traitement homéopathique ne se prête pas aux essais cliniques contrôlés ne tient pas; on pourrait

⁶⁵ <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-000414/>

⁶⁶ <https://www.industrydocumentslibrary.ucsf.edu/drug/collections/blood-products/> accessed 14.5.2016

⁶⁷ Un cerveau humain peut perdre de sa mémoire, on le voit dans la démence, mais c'est l'évidence même que les molécules d'eau, elles, ne peuvent mémoriser.

⁶⁸ Élie Arié. Rev Prescrire 2006; 26(274): 554

très bien comparer, dans la clientèle de chaque homéopathe participant, un groupe de patients recevant aléatoirement une solution d'eau du robinet à un groupe recevant une solution homéopathique. Mais les fabricants n'osent pas financer un tel projet.

EN : **homeopathic products**

* They are based materially on an extremely dilute solution of raw material from the plant, animal or mineral kingdoms and intellectually on the belief that it will cure the symptoms that would be caused by toxic exposure to the same undiluted material

* All true drugs are poisonous in overdose; if a product remains harmless in overdose, it is not a drug, a medicine; there are no reports of ADRs to an overdose of a homeopathic product - « After evaluating many reliable studies, including comprehensive, independent reviews of the research, *Consumer Reports'* medical experts conclude that homeopathic preparations are no more effective than a placebo »⁶⁹

« There were no health conditions for which there was reliable evidence that homeopathy was effective. No good-quality, well-designed studies with enough participants for a meaningful result reported either that homeopathy caused greater health improvements than a substance with no effect on the health condition, or that homeopathy caused health improvements equal to those of another treatment...

The *National Health and Medical Research Council of Australia* concludes that the assessment of the evidence from research in humans does not show that homeopathy is effective for treating the range of health conditions considered after reviewing 176 studies; they found in 2015 that homeopathics worked no better than placebos, concluding that there are no health conditions for which there is reliable evidence that homeopathy is effective⁷⁰»

« Homeopathic consultations but not homeopathic remedies are associated with clinically relevant benefits for patients with active but relatively stable rheumatoid arthritis », conclude the authors of an article titled : *Homeopathy has clinical benefits in rheumatoid arthritis patients that are attributable to the consultation process but not the homeopathic remedy: a randomized controlled clinical trial*⁷¹ - « Homeopathy is a nuisance... a scientific anomaly⁷²» - « Is only vigorously shaken water... [Pseudo-] placebos lack objective clinical effects⁷³»

INTIMIDATION D'UN COMITÉ CONSULTATIF PROVINCIAL

EN : **Astra Zeneca v. Anne Holbrook (McMaster, Hamilton, ON, CA)**

* Here is a case of intimidation on the proton pump inhibitor (PPI) omeprazole, a highly successful drug marketed in Canada by AstraZeneca under the name Losec; Canadian sales totalled \$280 M in 1997-8. The Ontario Ministry of Health struck an independent panel of specialists familiar with relevant evidence, family physicians, pharmacists and consumers to formulate guidelines for Ontario for the treatment of heartburn, ulcers and related conditions. The panel was chaired by Anne Holbrook, a physician-scientist at McMaster University.

In a preliminary report circulated widely for comment to government and industry, the panel concluded that there were no important differences in the clinical effectiveness of omeprazole and two other drugs in its class. This finding would mean that physicians might choose to prescribe the cheaper PPIs. Each of these stakeholder groups were asked to provide comment with supporting evidence. AstraZeneca did, but they also hired a Toronto law firm to write a letter to Holbrook asking her to "refrain from finalizing and distributing the guidelines." If she persisted, the letter continued, they would instigate "appropriate legal proceedings."

In a letter to the BMJ the company said that it "has never prevented nor had the intention of preventing, any doctor or researcher from publishing or communicating the results of their studies." They should have told their lawyers about this policy. Although the company says that it apologized to Holbrook for sending the letter directly to her rather than to the ministry, the letter was certainly intimidating and has not been formally withdrawn⁷⁴

ISOMÉRIE RETIRÉ MAIS NON SANS INTIMIDATION (FR)

* *Libération* nous informe Jeudi le 23 décembre 2010 que Servier a tenté de neutraliser des experts critiques envers l'isoméride :

⁶⁹ Consumer Reports 21.12.2015 in Washingtonpost

⁷⁰ Consultation draft, April 2014 -

<http://consultations.nhmrc.gov.au/files/consultations/drafts/nhmrcdrafthomeopathyinformationpaper140408.pdf>

<http://consultations.nhmrc.gov.au/files/consultations/drafts/nhmrcdrafthomeopathyinformationpaper140408.pdf>

⁷¹ Brien S et al., *Rheumatology (Oxford)* 13.11.2010 Nov 13, online <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21076131>

⁷² Walach & Lewith, 2010. <http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140673610601262/fulltext?rss=yes>

⁷³ Alain Brailion, 2010, op. cit.

⁷⁴ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1117127/>

« Les laboratoires qui commercialisaient l'Isoméride et le Médiator, avant leur interdiction, ont tenté d'utiliser l'intimidation pour "neutraliser" des experts médicaux trop critiques, selon *Libération* qui publie jeudi un "fax confidentiel" de la société. Dans ce fax daté du 22 mars 1996 et que le journal s'est procuré, on demande à la société Wyeth, qui commercialise l'isoméride aux États-Unis, de "préparer et de nous soumettre plusieurs plans qui pourraient neutraliser ces messieurs, sans paraître comme agressifs envers eux". "Ces messieurs", ce sont l'épidémiologiste français Lucien Abenheim⁷⁵ et son collègue américain Stuart Rich, auteurs d'une étude sur l'isoméride remise en 1995 à l'Agence du médicament.

L'agence française interdit alors toute prescription de l'Isoméride en France, mais le médicament est autorisé en 1996 aux États-Unis jusqu'à son retrait en 1997. "Coïncidence", d'après les informations de *Libération*, le professeur Abenheim a reçu à cette époque des *petits cercueils* à domicile. D'autres acteurs subissent des pressions toujours anonymes, sans que jamais le lien soit fait avec Servier, souligne le quotidien. Un haut responsable de l'Agence française du médicament a ainsi été *menacé de mort* par téléphone, un journaliste a été inquiété par des *détectives privés* et une avocate belge travaillant pour les victimes américaines a reçu une photo de *sa fille allant à l'école*.

Selon *Libération*, Wyeth a dû provisionner 21 G \$ (16 milliards d'euros) pour indemniser les victimes américaines de l'Isoméride. Interrogé par l'AFP, Servier n'a pas souhaité faire de commentaires. Mais selon une source proche du dossier, le laboratoire étudierait "les suites à donner" à la publication de cette enquête dans *Libération*⁷⁶ » - Peut-on continuer de reprocher à Peter Göttsche d'avoir intitulé un de ses livres *Médicaments mortels et crime organisé* ?

EN : **isomeride withdrawn but not without bullying**

L'AFFAIRE OLIVIERI *Harcèlement de lanceurs d'alerte – Collusion universitaire*

EN : **The Olivieri Affair**

« A shameful episode in the history of Canada's largest research university... of which corporate funding of university research is at - or close to - the very heart »⁷⁷; the canadian corporation involved is Apotex

« Dr Nancy Olivieri felt compelled to make public serious side effects from a drug she was testing ; Apotex, the sponsors of the trial she was undertaking, threatened to sue her and the hospital refused to back her. Robinson tells this story but adds a few lesser known details... Such as how Olivieri and her colleagues, acting on their own, exposed Dr. Gideon Koren, a prominent doctor at Sick Kids, Toronto, as the author of hate mail directed at her and her supporters »⁷⁸

L'AFFAIRE POGGIOLINI : Comment la racaille parvient au sommet (IT)

Il faut lire *Pharmaceuticals, Corporate Crime and Public Health* par les experts en politique du médicament Graham Dukes, John Braithwaite et J P Moloney, publié en 2014 chez Edward Elgar Publishing et gratuit en ligne, pour se renseigner sur dossier noir de la pharmacie européenne moderne⁷⁹. Le Pr Duilio Poggiolini est nommé en 1973 directeur des services pharmaceutiques italiens responsables des autorisations de mise sur le marché (ci-après AMM), des remboursements et des prix, avant d'être nommé en 1991 directeur du comité (dit le CPMP) qui homologue les nouveaux médicaments à l'échelle de la communauté européenne.

En septembre 1993 on arrête Poggiolini à Lausanne pour corruptions et fraudes au cours de ses fonctions en Italie ; on découvre alors 15 milliards de liras dans un compte au nom de sa femme Maria ; en fouillant leur villa suisse on trouve lingots d'or et d'argent, monnaies anciennes rares, objets en or, bijoux et pierres précieuses. Les différentes firmes pharmaceutiques associées à cet enrichissement ont bénéficié d'autorisations facilitées et d'augmentations de leurs prix.

Après une détention préventive, l'éminent professeur est condamné en 2000 à sept ans et demi de prison, et son épouse à quatre ans pour complicité. Bien que les sentences soient éventuellement réduites, une part substantielle de sa fortune est confisquée. La cour suprême italienne exige en 2012 la somme de 5 M € pour compenser la corruption exercée entre 1982 et 1992. Il est indignant qu'un tel personnage tellement corrompu ait été élu (ou parachuté...) à la tête de la Commission européenne du médicament en 1991. Est-ce l'industrie qui tire les ficelles au parlement européen et à son Agence du médicament ? Poser la question... L'arrestation de Poggiolini a mis en évidence un système de corruption généralisée.

⁷⁵ Aussi professeur à McGill, Montréal

⁷⁶ Eric Favereau et Yann Philippin, 23 décembre 2010 - https://www.liberation.fr/societe/2010/12/23/la-technique-de-l-intimidation_702598

⁷⁷ Arthur Schafer 2012 at <http://fqppu.org/assets/files/bibliotheque/colloques/reconstruire/schafer.pdf>

⁷⁸ <http://www.bcsm.qc.ca/content/prescription-games-money-ego-and-power-inside-global-pharmaceutical-industry>, commenting on Jeffrey Robinson's book *Prescription Games*

⁷⁹ <http://johnbraithwaite.com/wp-content/uploads/2016/06/Pharmaceuticals-Corporate-Cri.pdf>

Le médecin expert pharmaceutique Marc Girard en brosse en 2017 un tableau plus incisif dans un de ses blogues qu'il sait toujours rendre provocants avec sa plume très aiguisée⁸⁰:

« Globalement, savoir si les médicaments dits innovants le sont tant que ça est une question ancienne... qui renvoie forcément à la crédibilité plus que problématique des évaluations opérées par les agences sanitaires nationales ou internationales... Juste pour rire un peu, et rafraîchir la mémoire des médias dont la fonction la plus naturelle devrait être d'entretenir la nôtre, rappelons que lorsqu'en septembre 1993, l'éminent professeur Poggiolini qui présidait aux destinées de la Commission d'AMM de l'Agence européenne du médicament, est sorti de chez lui en compagnie de son épouse les menottes aux mains et entre deux carabiniers (après une perquisition ayant notamment mis au jour le fabuleux trésor rassemblé en son domicile Il a fallu aux policiers pas moins de 12 heures rien que pour faire l'inventaire des bijoux, monnaies précieuses et autres objets de luxe dissimulés jusque dans les coussins du sofa -- en sus du non moins fabuleux montant des sommes placées sur le compte suisse de son épouse, soit 15 milliards de lires)...

Il a suffi d'une petite journée de travail audit CPMP (la commission d'autorisation), sous l'énergique influence de son successeur (le non moins éminent professeur Alexandre⁸¹), pour 'vérifier' que les évaluations précédentes de la commission d'AMM n'avaient en rien été corrompues par les liens de son ancien président : cette absolution express du CPMP européen laissant ouverte la question de savoir au nom de quoi l'intéressé a finalement été condamné à sept ans et demi de prison ferme (quatre pour son épouse) adjoints d'une amende de 5.164.569 € – après confiscation de sa fortune, cela va de soi.

Malgré sa relative ancienneté, j'ai gardé un souvenir assez vif de cette histoire et me rappelle, notamment, mon incrédulité stupéfaite devant l'empressement quasi unanime du milieu à agréer une absolution de l'administration européenne aussi invraisemblable dans ses modalités que dans ses conclusions : il fallait admettre, en effet, que les leaders de Big Pharma avaient été assez cons pour couvrir d'or et de bijoux le numéro un de l'évaluation européenne sans que celui-ci ne leur accorde le moindre avantage en retour... »

Pascal Sacré nous rappelle dans *mondialisation.ca* en 2010 quelques faits contextuels⁸² :

« En 1991, Francesco de Lorenzo, ministre italien de la santé, a touché de nombreux pots de vin de plusieurs laboratoires, dont SmithKline Beecham. Le pdg de ce labo qui fabrique le vaccin anti-hépatite B a avoué avoir donné au ministre 600 M de lires quelques mois avant que ce dernier rende la vaccination obligatoire dans son pays. Francesco de Lorenzo a été inculpé et condamné à plusieurs années de prison ferme ainsi que Paolo Cirino Pomicino, ancien ministre du budget et le Pr Dulio Poggiolini, à la tête de la Direction du médicament. Celui-ci avait été président de l'Ordre des médecins, mais aussi membre influent des instances européennes du Médicament. Le journal *Scrip* n'a pas hésité à publier les montants des pots-de-vin généreusement distribués par Glaxo, Pfizer, Schering et SmithKline. À lui seul, le Pr Poggiolini aurait touché plus de 60 M \$. »

Si la racaille parvient souvent au sommet, il convient maintenant poser la question : pourquoi ? Rappelez-vous ce que remarquait le philosophe social canadien John Saul au sujet des infâmes fabricants et trafiquants d'arme : leurs principaux acheteurs sont les gouvernements.

EN : **The Poglioni Affair : How Scum Often Rises to the Top**

L'ASSOCIATION MÉDICALE CANADIENNE CONGÉDIE LE RÉDACTEUR EN CHEF DE SON PROPRE JOURNAL *Indépendance éditoriale*
* John

et son assistante Anne Marie Todkill furent congédiés début 2006 par les propriétaires du périodique, CMA Media Inc. qui relève de l'*Association médicale canadienne*, la porte parole de la profession. Les rédacteurs voulaient demeurer libres de critiquer la privatisation croissante des soins au Canada et voulaient tenir leurs distances d'un establishment médical et d'un gouvernement se rapprochant de trop près des industries de santé...

Le monde universitaire et éditorial – dont l'europpéen Graham Dukes, sommité européenne en politique du médicament et l'américain Jerome Kassirer, ex-rédacteur du *New England* – a fortement réagi par des commentaires d'indignation et par une pétition. *Prescrire* considère que c'est un méfait de plus dans le monde de l'édition savante. Mais le mal est fait.

⁸⁰ <http://www.rolandsimion.fr/spip.php?article389>

⁸¹ Relié au scandale du Mediator par son association avec Servier

⁸² <https://www.mondialisation.ca/pand-mie-de-grippe-h1n1-cru-2009-quoi-de-neuf-docteur/18756>

EN : **Canadian Medical Association Fires Editor In Chief Of Its Own Journal (Ca)**

* Dr. John Hoey and his deputy, Anne Marie Todkill, were pushed out by CMA Media Inc. over questions of editorial freedom early in 2006

L'HISTOIRE DU PRIX DE L'EPIPEN (É.-U.)

* L'épinéphrine injectable est un médicament essentiel pour les porteurs d'allergies sévères. Le fabricant américain Mylan détient le monopole jusqu'en 2025 pour son auto-injecteur EpiPen™ et en augmente périodiquement le prix. Une paire de seringues, conditionnement oblige, coûte 94 \$ US en pharmacie lorsqu'en 2007 il achète les droits d'exploitation...

En 2015 la vente de 3.6 M de paires procure près de 1,7 G \$ au fabricant selon IMS. Noter que l'étiquetage d'une date de péremption de 1 an contribue aux renouvellements. En mai 2016 le prix s'envole à 609 \$ aux É.-U., une augmentation de 648%, et le prix de l'action en bourse passe de 13,29 \$ en 2007 à 47,59 \$ en 2016, une augmentation de 316%...

Curieusement et en même temps les revenus des dirigeants de Mylan connaissent une hausse de près de 400% et les revenus totaux de la pdg Heather Bresch (fille du sénateur démocrate Joe Manchin III pour la Virginie de l'Ouest) passent notamment de 2 453 456 \$ en 2007 à 18 931 068 \$ en 2015, une hausse de 671% en 8 ans. Du néolibéralisme à l'état pur⁸³ - En France en 2016 on s'en tire avec 74,32 euros chez Meda pour un EpiPen™ à deux stylos contenant chacun 0,15 mg

EN : **History of EpiPen Price (USA)**

« EpiPens are mandatory for public schools in at least 11 states after Congress passed a law recommending their use—but the drug's manufacturer pays no U.S. taxes at all after relocating overseas. Mylan spent \$4 M on lobbying the Congress to pass the 2013 School Access to Emergency Epinephrine Act, which offers incentives to schools to stock the potentially lifesaving auto-injectors »⁸⁴

LANCEURS D'ALERTE CONGÉDIÉS PAR SANTÉ CANADA

EN : **Whistleblowers fired by Health Canada**

« Shiv Chopra, Margaret Haydon and Gérard Lambert, who reviewed veterinary drugs, were *fired* on 14.7.2004 while on stress leave from the department. All three have spoken out publicly about the department's drug approval process and what they call the "undue influence" of the pharmaceutical industry. "I know these scientists to be dedicated public servants who placed their devotion to the protection of public health and safety ahead of their own careers," senator Mira Spivak wrote...

Public Service Alliance of Canada believe they were *fired* because of their past *whistleblowing* activities, particularly around Monsanto Canada's application for approval of a bovine growth hormone. The scientists testified before the Senate Agriculture Committee about their safety concerns regarding the Monsanto drug »⁸⁵ Pierre Blais in device safety can be added to the list.

LANCEURS D'ALERTE INFLUENTS

À l'échelle internationale et régionale. Parfois victimes de représailles, l'histoire de leur cheminement mérite le détour

* En psychopharmacologie: David Healy (R.-U.) – Peter Gøtzsche (DK) – Robert Whitaker (É.-U.) - Yolande Lucire (AU) – Peter Breggin (É.-U.)

* En lipidologie préventive : Michel De Lorgeril (FR) – Uffe Ravnskov (DK) – Rita Redberg (É.-U.)

* En synthèses méthodiques : John Ioannidis (É.-U.) – La Cochrane (R.-U. ... jusqu'en 2018) - Peter Gøtzsche (DK)

* En diabétologie/obésité : Irène Frachon (FR) – Lucien Abenhaim (FR)

* En prévention quaternaire : Nortin Hadler (É.-U.) – Marc Jamouille (BE)

* En pharmacovigilance: L'équipe de RxISK (CA) - L'équipe de Therapeutics Initiative (CA) - L'équipe de la revue Prescrire (FR) – le PC Health Research Goup et son fondateur Sidney Wolfe (É.-U.)

* En éthique de la recherche : Nancy Olivieri (CA)

* En éthique de la rédaction : Hervé Maisonneuve (FR) – Richard Smith (R.-U.)

* En vaccinologie grippale: Tom Jefferson (R.-U.) – Peter Doshi (É.-U.)

* En vaccinologie du papillomavirus: Louise Brinth (DK) – Peter Gøtzsche (DK)

* En matériovigilance : Pierre Blais (CA) -

EN : **influential whistleblowers**

MER 29 (TRIPARANOL), LA SAGA Catastrophe de pharmacovigilance

⁸³ <http://www.nbcnews.com/business/consumer/mylan-execs-gave-themselves-raises-they-hiked-epipen-prices-n636591>

⁸⁴ <http://www.alternet.org/personal-health/mylan-pushed-mandatory-epipens-then-fled-overseas>

⁸⁵ Laura Eggerston. <http://www.cmaj.ca/content/171/5/438.1.full>

Ce fut le début, tragique pour ceux qui perdirent la vue, d'une autre saga, celle de la statinisation à outrance, une opération marketing réussie avec toute la complicité gouvernementale, médiatique et professionnelle nécessaire

EN : **The MER/29 Saga**

the triparanol saga

« Before Paul Rheingold took on the Dalkon Shield™ mass tort/class action case in the 1970s he actually invented this legal form - a decade earlier in relation to MER/29 (triparanol) a cholesterol-lowering drug taken off the market in 1961 for causing blindness among other things. In those days it was rightly called a 'mass disaster' case and of course it still is a mass disaster ... Rheingold's 1968 account in the California Law Review is called 'The Mer/29 Story: An instance in successful mass disaster litigation'⁸⁶ »

MKULTRA, LE PROGRAMME DE MANIPULATION MENTALE DE LA CIA *Recherche scandaleuse*

* Psychiatre montréalais directeur du Allan Memorial affilié à l'université McGill et à l'hôpital Royal Victoria dans les années '50, Ewen Cameron a participé au programme de lavage de cerveau par ce qu'on pourrait qualifier de 'torture psychologique'. Dans les années '80 le Canada accorda 100 000 \$ à chaque victime

* Demeure à ce jour le plus grand scandale médico-universitaire Montréalais

EN : **MKUltra, CIA's Mind Control Program (QC)**

« Forty-four American colleges or universities, 15 research foundations or chemical or pharmaceutical companies including Sandoz (now Novartis) and Eli Lilly and Company, 12 hospitals or clinics (in addition to those associated with universities), and three prisons are known to have participated in MKUltra ... Ewen Cameron's experiments at McGill's Allan Memorial Hospital in Montreal, known as CIA'S MK-ULTRA subproject 68, were partially funded by the CIA and the Canadian government »

OPIOÏDES : LA CRISE (É.-U.)

the opioid crisis (USA)

« In 2016, the drug companies convinced members of Congress and Obama administration officials to rein in the Drug Enforcement Administration (DEA) and force the agency to treat them as "partners" in efforts to solve the crisis⁸⁷ »

PERCÉES MÉDICALES : À QUI LES DOIT-ON VRAIMENT ?

* Première greffe du cœur : le chirurgien sud-africain Christiaan Barnard bien sûr, mais sait-on que Hamilton Naki, jardinier talentueux devenu chercheur vétérinaire sur le tas, un noir ami du chirurgien, avait mis au point la technique sur des animaux et assistait Barnard durant l'intervention, tout en n'étant pas médecin ... et Barnard n'aurait pas eu le droit d'ajouter le nom de Naki dans ses publications

EN : **To Whom do we Really Owe Medical Breakthroughs?**

PRATIQUES MÉDICALES CONTREDITES (Livre)

* Cette synthèse documentaire démontre que 40% des pratiques médicales, nouvelles ou établies, sont désavouées par leur analyse critique

A DECADE OF REVERSAL : An Analysis Of 146 Contradicted Medical Practices –

PRASAD, Vinay et al. *Mayo Clin Proc* 2013; 88: 970⁸⁸

« We reviewed 2044 original articles, 1344 of which concerned a medical practice. Of these, 981 articles (73.0%) examined a new medical practice, whereas 363 (27.0%) tested an established practice. A total of 947 studies (70.5%) had positive findings, whereas 397 (29.5%) reached a negative conclusion... A total of 756 articles addressing a medical practice constituted *replacement*, 165 were back to the drawing board, 146 were medical *reversals*, 138 were *reaffirmations*, and 139 were inconclusive. Of the 363 articles testing standard of care, 146 (40.2%) reversed that practice, whereas 138 (38.0%) reaffirmed it »

PRÉMONITION DE WILLIAM OSLER EN 1909

EN : **William Osler's 1909 Premonition**

« What right have Z. and Co. to send on a card directions for the treatment of anaemia and dyspepsia, about which subjects they know as much as an unborn babe, and, if they stick to their legitimate business, about the same opportunity of getting information? ... For years the profession has been exploited in this way, until the evil has become unbearable, and we need as

⁸⁶ Harriet Rosenberg 2013

⁸⁷ https://www.washingtonpost.com/graphics/2019/investigations/drug-industry-plan-to-defeat-dea/?fbclid=IwAR3-dZxlx0b4xDkmAZlancw-4mVbZsp2LgpYaC2ZxzaO5TF6N56RxBjYdg&noredirect=on&wpisrc=nl_most&wpmm=1

⁸⁸ [http://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(13\)00405-9/fulltext](http://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(13)00405-9/fulltext)

active a crusade against pseudo-science in the profession as has been waged of late against the use of quack medicines by the public...

We have been altogether too submissive and have gradually allowed those who should be our willing helpers to dictate terms and to play the role of masters. Far too large a section of the treatment of disease is to-day controlled by the big manufacturing pharmacists, who have enslaved us in a plausible pseudo-science...

The remedy is obvious: give our students a first-hand acquaintance with disease, and give them a thorough practical knowledge of the great drugs, and we will send out independent, clear-headed, cautious practitioners who will do their own thinking and be no longer at the mercy of a meretricious literature which has sapped our independence... And lastly, from the day the student enters the hospital until graduation, he should study under skilled supervision the action of the few great drugs....

While I would, on the one hand, imbue him with the firmest faith in a few drugs, 'the friends he has and their adoption tried,' on the other hand, I would encourage him in a keenly sceptical attitude towards the pharmacopoeia as a whole, ever remembering Benjamin Franklin's shrewd remark that 'he is the best doctor who knows the worthlessness of the most medicines' »⁸⁹

PRISE DE CONTRÔLE ÉTRANGÈRE DE L'INDUSTRIE CANADIENNE

Foreign Takover Of Canadian Industry

« The Harley Committee feels it should point out ... the extent of foreign control over the Canadian drug industry. At the time the Report of the *Hall Commission* was written, the 13 largest firms in the drug field in Canada, exclusive of Connaught Medical Research Laboratories, were all branches or subsidiaries in Canada of foreign firms with the exception of one Canadian company... It was reported that all these 13 companies had annual sales in excess of \$4 M each and were the only drug firms in Canada having sales of that magnitude. Since that 1967 report was written, the last large Canadian firm was purchased by an American corporation »⁹⁰

PRIX EXORBITANTS ET VARIABLES

* La variation est observée selon la richesse de chaque pays, en fonction de l'âge sur le marché, au gré des changements de propriétaires de la firme, en se basant sur le nombre de malades visés, et selon le milieu hospitalier ou ambulatoire. Il ne sont pas majoritairement reliés au coûts de la mise au point (lesquels coûts demeurent secrets), comportent beaucoup d'arbitraire, et sont rarement justifiables

« Novartis a obtenu printemps 2019 l'autorisation de mise sur le marché aux É.-U. du Zolgensma, thérapie génique au prix de 2,125 M de dollars (1,9 M d'euros) la dose unique !⁹¹ » et de plus la firme avait frauduleusement caché ou faussé des données lors de l'AMM

« Plusieurs médicaments récents (2016) sont mis sur le marché à des prix exorbitants. Ce faisant les firmes pharmaceutiques provoquent un mouvement de protestations parmi les professionnels de santé et dans les associations de malades et au sein des ONG...^[1] Ceci n'est pas sans rappeler le conflit qui opposa une coalition d'entreprises multinationales au gouvernement d'Afrique du Sud en 2001, à propos des médicaments dirigés contre le virus du sida, vendu 8 à 10 mille dollars par malade et par an, par les multinationales, et seulement 100 à 300 dollars/malade/an par un génériqueur indien, soit 100 fois moins cher...

La piteuse retraite de la coalition des multinationales au dernier moment, sous la pression d'une opinion publique bien informée, eut un effet désastreux sur l'image de l'industrie pharmaceutique qui fut l'objet d'une réprobation très forte, amplement relayée par les médias... Aujourd'hui il s'agit d'un médicament dirigé contre le virus de l'hépatite C : le sofosbuvir, vendu entre 30 000 et 75 000 euros/patient dans les pays industrialisés, c'est-à-dire 5 à 10 fois plus que les prix qui firent scandale il y a 15 ans. Ajoutons que le scandale atteint tous les pays, y compris les pays riches »⁹²

* Le Daraprim™ (pyriméthamine) coûtait aux É.-U. 750 \$ en 2015 par comprimé. Surprise, des étudiants australiens ont réussi à synthétiser 3,7 g de l'antiparasitique *pyriméthamine* pour 20 \$, d'une valeur de vente située entre 35 000 et 110 000 \$ aux É-U

exorbitant and variable prices
« Why does the same hepatitis C drug that costs \$84,000 a year in the U.S. cost \$900 a year in Egypt, asked Avik Roy, who writes for Forbes. "Hepatitis C patients in the U.S. are mostly uninsured, underinsured and/or incarcerated. Medicaid, the VA and our

⁸⁹ *BMJ* 1909.7.24 ;185-189 - *On the treatment of disease*. Address to the Ontario Medical Association

⁹⁰ The Harley Committee. Report of the Special Committee of the House of Commons on Drug Costs & Prices, 1967 (CA)

⁹¹ GRAS (BE) Printemps 2019 ; 111

⁹² Jean-Claude Salomon, 2016

prison system bear the brunt of the cost impact, and by extension so do all of us as taxpayers," ... Taxpayer-supported, state-run Medicaid programs are being depleted by the Hep C drug profiteering with 33 states having already given more than \$1 billion to Gilead Sciences for Sovaldi™⁹³ »

« It has been two years in 2016 since Gilead Sciences Inc. rolled out its \$1,000-a-pill hepatitis C drug Sovaldi™, priced at \$84,000 for a course of treatment and met with disbelief from patients, insurers and health care professionals. After an 18-month investigation the Senate Finance Committee concluded prices did not reflect Gilead's development costs and that the drug maker cared about "revenue" not "affordability and accessibility"...

The committee also found that Sovaldi™ and a related pill, Harvoni™, cost taxpayers \$5 billion in 2014. It's been one year since Valeant Pharmaceuticals International Inc. [headquartered in Laval, Québec] hiked the price of a once-daily form of Wellbutrin™, a 30-year-old antidepressant, to \$1,400 a month despite the existence of a \$30 generic and refused to lower prices on the millions hospitals pay for its life-saving heart medicines.

And it has been only a few months since a smirking Martin Shkreli, former Turing Pharmaceuticals CEO, gave a figurative finger to Congress by refusing questions about why his company raised the price of the life-saving drug Daraprim™, crucial for AIDS patients, from \$13.50 a tablet to \$750 per tablet »⁹⁴

PRIX NOBEL SUSPECT

« La nomination du chercheur vedette du papillomavirus, Harald zur Hausen, a été l'occasion de la première atteinte à l'intégrité du comité d'attribution du Nobel. En effet, un prof du Karolinska Institute en Suède, membre votant du Nobel de médecine, siégeait parallèlement au CA d'Astra Zeneca. De plus le président du comité Nobel qui décerne le prix de médecine a travaillé comme consultant pour Astra Zeneca⁹⁵ »

suspicious Nobel Prize

QUI A TUÉ VANESSA ? (Titre de chapitre de *Death By Prescription* par Terence Young)

« Pourquoi cela s'est-il produit? Je devais trouver une réponse à cette question. J'ai donc entrepris une enquête. Dès le lendemain de la mort de Vanessa »⁹⁶ - On peut lire ceci sur l'épithaphe fictive de la couverture de la version française du livre chez Écosociété, Montréal : VANESSA CHARLOTTE YOUNG (1984-2000) POSOLOGIE 50 MG PAR JOUR.

Le produit suspect est le cisapride (Prepulsid™). La victime allait avoir 16 ans. Le risque d'arythmie fatale était connu, l'indication (ballonnement) chez cette adolescente bien-portante était frivole par comparaison au risque... Le produit fut retiré du marché en Amérique du Nord à cause du risque de décès par arrêt cardiaque mais encore 7 ans après la mort de Vanessa il se vendait ailleurs en 2007 'sous 76 noms de marque différents' »,⁹⁷ pour mieux brouiller les pistes...

EN : **Who Killed Vanessa ? (CA)**

« Why did this happen ? I had to find the answer. So I set out on a journey. I began the day after Vanessa died⁹⁸ »

REVIREMENTS EN MÉDECINE

* un renversement, un revers, un virage, un virement, aussi appelé *détromperie*, est la correction d'une erreur passée dans une directive clinique ou une pratique médicale ; ces renversements sont notoires en pharmacologie, on n'a qu'à prendre connaissance de tous les retraits du marché et de toutes les mises en garde majeures (voir l'annexe AUTORISATIONS INAPPROPRIÉES); ils sont immanquablement tardifs (*belated*)

« L'EMA, lorsque responsable d'une évaluation initiale biaisée, ne se donne pas les moyens de se détromper.⁹⁹ »

* les revers sont dûs à un processus de prise de décision défectueux, démunis d'une base scientifique. Dorénavant les directives cliniques évoluent quand de nouvelles données probantes et pertinentes deviennent disponibles et sans distorsion par des intérêts particuliers; c'est ainsi que...

a) la promotion de l'allaitement maternel fut abandonnée (sous prétexte de l'ictère néonatal) avant d'être à nouveau fermement recommandée

b) le repos au lit après lumbago fut recommandé avant d'être déconseillé au profit de la reprise graduelle des activités

⁹³ <http://www.alternet.org/personal-health/how-big-pharmas-lust-profit-turns-their-customers-guinea-pigs>

⁹⁴ <http://www.alternet.org/personal-health/scandal-epipens-runs-deeper-most-us-realize>

⁹⁵ J Thivierge, Québec, 2011

⁹⁶ *Mourir sur ordonnance* par Terence Young, page 30

⁹⁷ Jean-Claude St-Onge 2011, préface de *Mourir sur ordonnance*, page 18

⁹⁸ *Death by Prescription* by Terence Young, page 26

⁹⁹ Alexis Clapin, *Pharmacritique* sur <http://pharmacritique.20minutes-blogs.fr/tag/alexis-clapin>

- c) la position sur le ventre des nourrissons fut abandonnée au profit de la position sur le dos pour éviter la mort subite
 d) plusieurs chirurgies furent abandonnées après avoir été répandues : hystérectomie sans réelle indication, adénoïdectomie des enfants ayant des pharyngites fréquentes...

EN : **reversals in medicine**

SANG ET DÉRIVÉS CONTAMINÉS

* À cause du *retrait tardif des lots*, sang et facteur anti-hémophile contaminés au VIH ou au VHC, entraînèrent Sida et hépatite C potentiellement fatals. Une tragédie et un scandale

Début de la contamination : années 1980 (surtout FR, CA, CHI, JA, R-U, USA).

Fin de la contamination: années 1990 (surtout FR, CA, CHI, JA, R-U, USA)

EN : **contaminated blood and derivatives**

STÉRILET DALKON SHIELD™ : LA SAGA

EN : **Dalkon Shield™ Saga**

« Before Paul Rheingold took on the Dalkon Shield™ intrauterine device mass tort/class action case in the 1970s he actually invented this legal form - a decade earlier in relation to MER/29 (triparanol) a cholesterol-lowering drug taken off the market in 1961 for causing blindness among other things. In those days it was rightly called a 'mass disaster' case and of course it still is a mass disaster... Rheingold's 1968 account in the *California Law Review* is called 'The Mer/29 Story: An instance in successful mass disaster litigation' »¹⁰⁰

« This long-acting, reversible birth control was supposed to be safer than the Pill. Introduced in 1971, the intrauterine device was used by more than 2 M women in the US and 4.5 M worldwide. But design flaws made its users susceptible to acute pelvic infections and spontaneous abortions, leading to hysterectomies and at least **18 reported deaths**...

Manufacturer A.H. Robins suspended sales in 1974 under pressure from the FDA, but didn't recall the device, leaving thousands of women at risk. Robins eventually declared bankruptcy, 300,000 women filed claims, and lawyers hammered out a \$3 billion settlement. The disaster fueled efforts to better regulate the medical device industry. It also discouraged a generation of women from using IUDs »¹⁰¹

At any Cost : Corporate Greed, Women and the Dalkon Shield (USA) – MINTZ, Morton. New York : Pantheon ; 1985 – 308 pages

« This book outshines recent others in exposing the issues and events surrounding the *Dalkon Shield* and its manufacturer, A. H. Robins Co. Mintz, a *Washington Post* journalist and veteran critic of industrial misconduct, brings his expertise to this issue of *corporate moral responsibility*. His text is pointedly accusing, based on meticulous research detailing the complicated interplay of corporate structure and federal regulation...

'The problem,' says Mintz, 'is not simply that corporations have no conscience, but that they are endowed by law with rights beyond those allowed to the individual' »¹⁰² - « The story of the *Dalkon Shield* [Intra Uterine Device] lays bare the perils inherent in a system that allows corporations to profit even if they put human beings at risk. The *Dalkon Shield* created a disaster of global proportions because a few men with little on their minds but megabucks made decisions, in the interest of profit, that exposed millions of women to serious infection, sterility, and even death »¹⁰³

STORIES OF BIASED GUIDELINES

a) ALTEPLASE IN ACUTE STROKE¹⁰⁴

* In 1995 a *National Institute of Neurologic Diseases and Stroke* trial showed a 13% reduction in disability, the FDA approved the indication ; in 2013, the *American Heart Association* (AHA), the *American College of Emergency Physicians* (ACEP), the *American Academy of Neurology* (AAN), three respected professional societies, joined in and issued grade A level of evidence guidelines and claimed it could 'save lives'...

In the ACEP and the AAN guideline panels, 5 / 8 members disclosed ties with manufacturers but actually 7 / 8 had direct or indirect ties (through a 100% industry sponsored Foundation). In the AHA panels, 13 / 15 had ties to manufacturers of stroke-

¹⁰⁰ Harriet Rosenberg 2013

¹⁰¹ Nina Martin. <https://www.propublica.org/article/most-drugs-not-tested-pregnant-women-anti-nausea-cure-why-thats-a-problem>

¹⁰² Nancy B. Burrell

¹⁰³ <http://www.mortonmintz.com/work2.htm>

¹⁰⁴ Jeanne Lenzer. *BMJ* 2013; 346: f383 – <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f3830>

related products, and 11 of those 13 had ties to alteplase marketers

In 2002 the AHA had been forced to withdraw that claim since no study had shown a mortality benefit.

In 2005 only 40% of polled ER doctors said they were 'not likely to use' alteplase for acute stroke even under ideal conditions

In 2012 a survey of ER physicians showed that only 49% agreed that science supported alteplase, but 83% (sic) would still give the treatment

In 2013 only 16% of surveyed ER physicians supported the claim

Leading stroke experts with industry ties repeated the 'saves lives' claim in the *New York Times* but the newspaper later stated there was no evidence support the claim. Only 2 / 12 randomised trials of thrombolytics have shown benefit and 5 had to be terminated early because of lack of benefit, higher mortality and increases in brain haemorrhage...

The largest of all, the IST-3 trial, was actually negative on the primary outcome – up to 6 hours post stroke - and the claimed benefits were based on secondary, exploratory analyses

A 2005 Cochrane Review of pooled effects showed that alteplase increased the *relative* risk of fatal intracerebral haemorrhage by nearly 400%, and that thrombolytics overall increased the *absolute* risk of mortality in 3 / 100 treated patients (NNH = 33).

le cas de l'alteplase dans l'AVC aigu

b) ERYTHROPOIETIN IN RENAL FAILURE ANEMIA

* In 2006 the *NEJM* published an article (Singh et al. 2006; 355: 2085) warning *against* aggressive treatment of anemia with erythropoietin in patients with kidney disease...

The *National Kidney Foundation* (USA) received multimillion dollar donations from companies that make erythropoietin, according to the *Wall Street Journal* (26.12.2006). In 2007 the guidelines from the *Foundation* recommended aggressive treatment that would increase the number of patients receiving the drug...¹⁰⁵

le cas de l'érythropoïétine dans l'anémie par insuffisance rénale

c) STEROIDS IN ACUTE SPINAL INJURY

* In 1990 the US NIH and the Cochrane Collaboration (e.g. the medical establishment) recommended high dose steroids in acute spinal cord injury. 89% of polled neurosurgeons did not believe it was safe and effective, 94% did not believe it should be a standard of care, but 60% (sic) said they would continue prescribing the treatment ...

In 2013 the *Congress of Neurological Surgeons* issued new guidelines because there is no Class I or II evidence supporting the *benefit* of steroids in acute spinal cord injury, but Class I, II and III evidence exists that they are associated with *harmful* side effects including death ; one expert estimated that more had been killed by the treatment in the past decade than died in the 9/11 WTC attacks... It was found that an occasional consultant to steroid manufacturers Pharmacia and Upjohn was the lead researcher on a single 'landmark' study published in 1990 in the *NEJM* and also the sole Cochrane reviewer on this topic¹⁰⁶

stéroïdes dans les lésions médullaires aiguës

SUGAR COATED (CA) - (Documentaire liant les débuts de l'hypothèse lipidique aux liens d'intérêts entre universitaires et fabricants d'aliments sucrés)

« Is Sugar the New Tobacco? »¹⁰⁷ 2015 Canadian documentary Sugar Coated from award-winning filmmaker Michèle Hozer

* The main story is that dentist, and now post doc at UCSF, Cristin Kearns has located a cache of major strategy documents similar to the tobacco documents which shows how the industry bought favourable science and misrepresented and controversialized what it didn't like...

There's a lot in this documentary which features Gary Taubes, Robert Lustig and Stan Glantz with historical footage of John Yudkin and Ancel Keys. The thing that knocked my socks off was that yes indeed Big Sugar was **paying big bucks to Ancel Keys!** You will recall that it was Keys who promoted the *fat-cholesterol hypothesis* of heart disease and ruthlessly ridiculed the work of Yudkin on sugar's link to disease marginalizing him and the minority still working on sugar research...

¹⁰⁵ Ibid.

¹⁰⁶ Ibid.

¹⁰⁷ <http://sugarcoateddoc.com/mediarelease.pdf>

At the US dept of Agriculture Sheldon Reiser and his colleague Judith Hillfrisch were doing research on sugar, heart disease and diabetes, 30 years ago, but were isolated. You will also see the role of Harvard's chair of nutrition in the 1970s, Fredrick Stare also receiving *payments from the sugar industry* (and also the tobacco industry); spearheading a whitepaper that found no disease link from sugar; followed by a **\$2 M donation from Kellogg's to Harvard...**

Also you'll see memos about how "*unrestricted grants*" from *sugar industry produce the "science" industry wants*. And the FDA panel ---actually chaired by sugar industry scientist from the *International Sugar Research Foundation*---finding that sugar was Generally Regarded as Safe.... There is a lot of Canadian content too with Yoni Freedhof (U of Ottawa) taking on Cdn Heart & Stroke Foundation's Health Check scheme and the obesity network »¹⁰⁸

SURPRESCRIPTION DISTINCTE À LA QUÉBÉCOISE *Une histoire dont on pourrait bien se passer*

AU CANADA

La 3^e édition de l'*Atlas canadien sur les médicaments* révèle les particularités provinciales des dépenses pour produits ordonnancés dispensés en pharmacies communautaires (2012-2013)¹⁰⁹. La dépense médicamenteuse annuelle par habitant a plusieurs déterminants :

- a) prix de vente unitaire en pharmacie ;
- b) honoraires pharmaciens;
- c) nombre d'ordonnances + quantité par ordonnance = volume prescrit ;
- d) classes pharmacologiques ou produits particuliers plus ou moins coûteux;
- e) versions brevetées ou génériques.

Les dépassements relatifs au reste du Canada sont présentés en pourcentages ajustés pour l'âge. Au pays, la dépense moyenne par personne en pharmacie est de 656 \$, pour un total national de 22 892 M\$ (population 34,9 M). Les Canadiens ont déboursé 1 640 M \$ en achat de réducteurs de cholestérol en 2012-2013 ; que deux d'entre eux arrivent respectivement 1^{er} et 3^e est déraisonnable médicalement et économiquement.

AU QUÉBEC

Québec arrive premier, 820,60 \$ par personne dépensés en pharmacie. Si *Prescrire moins c'est Prescrire mieux*, ce n'est pas un exemple de retenue bien avisée. Tous produits confondus, nous remportons la palme avec des dépenses de 29,6 % plus élevées, ainsi que dans 17 de 33 classes pharmacothérapeutiques. Le volume prescrit relève des médecins ; cette apparente banalisation collective de la prescription ne passe plus inaperçue. La politique québécoise du médicament ne serait pas étrangère aux prix unitaires ; ni aux honoraires pharmaciens¹¹⁰.

Réducteurs du cholestérol

Québec arrive premier, 65,13 \$ par personne contre 41,69 \$ ailleurs, excédant de 45,9 % la moyenne des 9 autres provinces. Volume prescrit supérieur, ratio brevetés / génériques élevé, choix de marques chères. Pourtant, la Colombie Britannique dépense seulement 31 \$ par habitant mais les hommes y vivent 20 mois – et les femmes 9,6 mois – de plus (Espérance de vie ajustée en fonction de la santé, Rapport HALE, 2012, page 6).

Différences préoccupantes. De plus en plus de scientifiques indépendants ne croient plus dans l'hypothèse du cholestérol. La balance bénéfice-risque des réducteurs du cholestérol est négative en prévention primaire. Les quelques bénéfices statistiques observés en prévention secondaire, limités à certains critères et certains sous-groupes, insuffisants pour prolonger la vie, sont neutralisés par des effets indésirables longtemps demeurés habilement cachés et quoique révélés au compte-goutte, deviennent de mieux en mieux documentés. Statiniser « à vie » pour prolonger la vie paraît être une illusoire dilapidation des fonds et des ressources.

Confrontés à ces données, nos prescripteurs se poseront des questions, sauf s'ils croient que ceux des neuf autres provinces sont des sous-prescripteurs mal avisés; ils feront fi des directives arbitraires, conflictuelles et conflationnistes émises fin 2013 (*American College of Cardiology* et *American Heart Association* aux É-U) et début 2014 (*National Institute for Health and Care Excellence* ou NICE, au R-U), sortes d'appel à une statinisation élargie qui consoliderait inmanquablement la plus coûteuse

¹⁰⁸ Harriet Rosenberg, 2015

¹⁰⁹ Steve Morgan et al. UBC Centre for Health Services and Policy Research. *The Canadian Rx Atlas*, 3rd Edition, December 2013 (Cette remarquable enquête n'a pas été mise à jour, faute de financement)

¹¹⁰ Pour 2013, le coût total des honoraires payés aux pharmaciens se situe à 1.285.701.203,82 \$ (Communication RAMQ 13.5.2014 et FP Gladu, *Santé Inc.* 2014; 7/8: 12)

arnaque médico-scientifique et pharmaco-économique des dernières décennies .

Anticoagulants

Québec arrive premier, 11,13 \$ par habitant, soit 28,6 % de plus qu'ailleurs au pays. Choix de nouveaux produits plus chers. Un cas de « séduction distincte » par les promoteurs des nouveaux anticoagulants oraux directs encore en cours d'évaluation ? De nombreux patients sous warfarine n'ont pas de difficulté à ajuster la posologie pour assurer un taux sanguin optimal et ainsi n'auraient pas besoin de décupler les dépenses en passant à ces nouveaux produits.

Antipsychotiques

Québec arrive premier, 27,66 \$ par personne, un excédent de 59,7 % par rapport au reste du Canada. Pourquoi ? Volume prescrit élevé, moins de génériques. On sait que les antipsychotiques prescrits au long cours chez les déments en hébergement sont de plus en plus dénoncés par les géronto-psychiatres bien avisés. Et aussi par les observateurs indépendants (*Psychiatrie mortelle et déni organisé*. Peter Gøtzsche, en préparation aux PUL)

Prégabaline et gabapentine

Antiépileptiques trop souvent prescrits hors-indication avec balance bénéfico-risque douteuse. Québec arrive premier, 19,98 \$ par personne, dépassant le reste du pays de **117,6 %**. Volume prescrit élevé, préférences pour les versions brevetées, produits coûteux. Ils sont pourtant trop dangereux pour être utilisés dans des situations cliniques bénignes ou imprécises (*Prescrire International* 2014 ; 23(154) : 267). Serions-nous plus vulnérables à la promotion hors-autorisation, promotion interdite en principe mais tolérée ? C'est certainement le cas pour les antidépresseurs (voir plus loin)

Psychostimulants dans le TDA/H

Québec arrive premier, dépensant 35 \$ chez les filles et 89 \$ chez les fils (0-18 ans). La dépense par habitant revient à 17,38 \$, de **106,2 %** plus élevée que dans le reste du Canada, surtout par le volume prescrit ; ce n'est pas rien. Souffririons-nous d'une *hyperactivité* diagnostique et d'un *déficit* de prudence thérapeutique ? C'est bien ce que démontre éloquentement Jean-Claude St-Onge dans son *Tous fous ?*, ouvrage décapant paru chez Écosociété

Antimigraineux

Majoritairement des triptans, chez des femmes. Québec arrive premier, 6,68 \$ par personne. Dépense de 60,7% plus élevée qu'ailleurs au pays. Volume prescrit élevé, pas assez de génériques.

Anti-sclérose en plaques

Québec arrive premier, 15,72 \$ par habitant, de 73,8 % supérieure aux 9 autres provinces. Surcroît d'unités prescrites.

Médicaments de pneumologie

Québec arrive premier, avec 45,85 \$ par personne, de 21,8% plus élevée qu'ailleurs au pays. Préférence pour produits coûteux.

Médicaments de l'ostéoporose

Surtout des diphosphonates (Fosamax™ et autres). Québec arrive premier, 13,70 \$ par habitant. Dépassant de 59,1 % le reste du Canada. Volume prescrit élevé, moins de génériques. Prévention primaire mal avisée ?

Médicaments de l'hypertrophie prostatique

Québec arrive premier, 10,71 \$ par personne, 89,4 % de plus que dans les autres provinces. Volume prescrit et prix unitaires élevés ; produits plus coûteux. En parlant de la prostate, *La Québécoise* serait-elle plus grosse que *La Canadienne* ?

Antiglaucomeux

Québec arrive premier, 8,08 \$ par habitant, de 26,4 % plus élevé qu'ailleurs au pays. Surtout par le volume prescrit. Surdiagnostic ? Seuil tensionnel plus bas ?

Médicaments de la dégénérescence maculaire

Québec arrive premier, 9,30 \$ par personne. Le ranibizumab (Lucentis™) contribue à 99,6% des dépenses mais le bevacizumab (Avastin™), environ 40 fois moins cher, n'a pas été comptabilisé dans l'enquête

Contraceptifs hormonaux

Québec arrive premier, 35 \$ par femme (17,45 \$ par habitant), dépassant le reste du Canada de 52,2 %. Volume prescrit important.

Hormonothérapie dite de remplacement

Québec arrive premier, 22 % par femme et 11,10 \$ par personne, dépassant de **115,2 %** les 9 autres provinces, surtout par le

volume prescrit.

Médicaments thyroïdiens

Surtout la thyroxine de remplacement. Québec arrive premier, 9,01 \$ par habitant, excédant de 68,3 % le reste du pays. Prix unitaires et volume prescrit élevés. Trop de surdiagnostics d'hypothyroïdie sub-clinique ? Certains observateurs pensent que les autres canadiens en prescrivent déjà trop...

Androgènes

Québec arrive premier, 2,44 \$ par personne, soit 36,3% plus qu'ailleurs au pays. Volume prescrit, produits plus chers. Veut-on rendre l'andropause encore plus à risque d'accidents cardiovasculaires ?

Médicaments de l'infertilité féminine

Québec arrive premier, 3,26 \$ par personnes, dépassant de **375,8 %** les autres provinces. Volume prescrit (208,1 % de plus), produits (143,7 % plus chers), prix unitaires (24 % plus coûteux). La politique de la RAMQ n'y serait pas étrangère.

ANTIDÉPRESSEURS EN MÉDECINE GÉNÉRALE

La prescription hors-indication est autorisée mais on semble en abuser. Une enquête sur les indications de 101 759 ordonnances d'antidépresseurs chez 19 734 adultes entre 2006 et 2015, dans une base de dossiers médicaux de 158 généralistes québécois, a été publiée dans le *Journal of the American Medical Association (JAMA)* en 20¹¹¹. Seulement 55,2% des ordonnances nommaient la dépression comme indication, le reste (44,8%) était pour des indications hors *autorisation de mise sur le marché* (ci-après AMM) définies dans l'étude comme étant non reconnues par Santé Canada ou par la FDA en 2015 dans la monographie des différents produits utilisés comme antidépresseurs et dont les familles pharmacologiques incluent les inhibiteurs dits sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) et les (plus anciens) tricycliques.

Les ordonnances hors indication approuvée étaient réparties comme suit :

- a) 100% des 101 759 ordonnances étaient hors AMM quand l'indication était la migraine, les bouffées de chaleur de la ménopause, le Tda/h adulte, la dysfonction sexuelle ou les troubles digestifs,
- b) 97% hors AMM quand l'indication était l'insomnie ; surtout le trazodone (Desyrel™)
- c) 92% hors AMM dans les troubles urinaires ; surtout des tricycliques

- d) 83% hors AMM comme antalgiques ; surtout l'amitriptyline, un tricyclique
- e) 79% hors AMM dans le désordre post traumatique
- f) 61% hors AMM contre la fibromyalgie ; surtout des IRSN
- g) 48% hors AMM quand l'indication était l'anxiété ; surtout des ISRS comme le citalopram (Celexa™)

- h) 39% hors AMM pour le désordre obsessionnel-compulsif
- i) 36% hors AMM si motivées par des troubles paniques ; surtout des ISRS comme la paroxétine (Paxil™)
- j) 35% hors AMM dans la phobie sociale
- k) 30% hors AMM en cas de tension prémenstruelle

Les auteurs concluent avec justesse que lors des enquêtes sur registres de dossiers médicaux informatisés on ne peut valablement utiliser la prescription d'antidépresseurs comme critère intermédiaire (proxy) pour mesurer la fréquence de la dépression parce que près de la moitié des ordonnances sont rédigées dans une autre indication dans un contexte de soins primaires.

Le choix de l'indication n'est qu'un aspect de la prescription hors AMM. Si dans cette étude les auteurs auraient pu connaître, depuis les dossiers médicaux informatisés, la sévérité de la dépression et la posologie, il est probable que le pourcentage d'ordonnances hors AMM aurait été plus élevé.

Enfin, on a raison de questionner la logique derrière la prescription d'un antidépresseur à un non déprimé. Tout comme celle de prescrire un antidépresseur à un nouveau patient qui se dit déprimé, au bout de seulement 10 minutes de consultation, sans fixer un rendez-vous de suivi et sans informer du risque de syndrome de sevrage et d'autres effets indésirables sévères bien démontrés. Ce dont les dossiers médicaux, surtout informatisés, ne nous informent pas.

« De 2010 à 2015 le nombre d'ordonnances d'antidépresseurs aux aînés québécois assurés par la Régie de l'assurance maladie

¹¹¹ Wong et al. Treatment indications for antidepressants prescribed in primary care in Quebec, Canada, 2006-2015. *JAMA* ; 2016 ; 315 (20) : 2230-32.

du Québec (Ramq) a augmenté de 56% en 5 ans ; près de 90% ont cette assurance. Soit 2.983.330 ordonnances en 2010 et 4.647.065 en 2015. Nombre d'âinés sous ordonnance : 143.884 en 2010 et 196.243 en 2015, une augmentation de 36%. Coût des ordonnances en 2015 : 36.817.935 \$¹¹² »

ADDENDUM

a) Morgan et coll. ont publié en 2017 sur les dépenses par habitant en 2015 pour une sélection de 117 produits génériques (liste de l'OMS de médicaments dits essentiels). Le Canada y dépense 734 \$ tandis que le Québec débourse 887 \$, soit 21% de plus. La participation à un programme national universel, dit Pharmacare, ferait économiser 801 M par année au Québec, juste pour cette catégorie de médicaments¹¹³

b) Une enquête sur l'indication des antidépresseurs fut conduite dans une base de données informatisée de dossiers de médecine générale auprès de 185 prescripteurs et leurs 100 000 patients consentant à l'étude ; un total de 101 759 ordonnances par 158 médecins incluait un antidépresseur chez 19 734 adultes de 2006 à 2015. Hors-AMM signifie que l'indication n'est pas libellée dans la monographie canadienne ou étatsunienne¹¹⁴.

Dans 44,7% des ordonnances l'indication était hors-AMM. Les diagnostics les plus fréquemment posés autres que la dépression sont l'anxiété (18,5%), l'insomnie (10,2%), la douleur (6,1%), le trouble panique (4,1%), suivis d'une quinzaine d'autres moins fréquents.

81,4% des tricycliques furent prescrits hors-AMM, surtout l'amitriptyline (93%). Le trazodone (Desyrel) dans l'insomnie arrive en tête, formant 26,2% de toutes les ordonnances hors-AMM. Les ordonnances hors-AMM n'étaient justifiées scientifiquement que dans 15,9% des cas ; dans 39,6% un autre antidépresseur aurait été justifié ; et dans 44,7% des ordonnances ni l'antidépresseur choisi, ni un autre, n'était scientifiquement fondé.

Les méta-analyste doivent donc se rappeler que la seule ordonnance d'un antidépresseur, lors d'enquêtes sur des registres médico-pharmaceutiques, ne peut valablement être utilisée comme critère de substitution au diagnostic de dépression. Ce n'est pas comme pour le diabète, où les premières ordonnances d'insuline ou d'hypoglycémiant sont toujours liées à une glycémie jugée élevée.

EN : **Overprescribing Quebec Style**

SWINE FLU VACCINE AND GUILLAIN BARRÉ : PUNISHMENT OF A FDA WHISTLEBLOWER (USA)

« The producers of these [influenza] vaccines know they are worthless, but they go on selling them anyway. It's a medical rip-off. I believe the public should have truthful information on the basis of which they can determine whether or not to take the vaccine. I believe that, given full information, they won't take the vaccine' (Morris interviewed by *The Washington Post*, 1979)...

When vaccine recipients began reporting adverse reactions, including Guillain Barre, Dr. John Anthony Morris disobeyed and went public stating that he could find no evidence that this swine virus was dangerous, or that it would spread from human to human. He then warned that the vaccine was dangerous and might induce hypersensitivity and most concerning, it may induce neurological side effects. What's more, the vaccine's efficacy appeared to be comparatively low...

He was *fired* for insubordination. By Oct. 1976, 33 people had died after receiving the Swine Flu vaccine, by Dec. there were 500 cases of Guillain-Barre. But public health officials publicly denied that there was any relationship between any of the deaths or serious adverse effects and the vaccine. In 1987, Dr. Morris testified before the Senate Committee on Ways and Means indicating that by Aug. 1982, there were 1,571 lawsuits filed people who had suffered serious adverse reactions to the swine flu vaccine...

Of these, 290 had been settled for \$57 M; another 693 were still pending at a possible cost to the government of \$1,027,000.000 - Dr. Morris learned the hard way that "There is a close tie between government scientists and manufacturing scientists. And my results were hurting the market for flu vaccines", he said... By sweeping the scientific evidence out of sight,

¹¹² Héloïse Archambault. *Journal de Montréal* 3.10.2016 - <http://www.journaldemontreal.com/2016/09/25/explosion-des-prescriptions-dantidépresseurs-aux-ainés?m8x=aEY0d01xdGJ1SWs9>

¹¹³ Morgan et al. Estimated effects of adding universal public coverage of an essential medicines list to existing public drug plans in Canada. *CMAJ* 2017; 189 – COI : 10.1503/cmaj.161082 <http://www.cmaj.ca/content/189/8/E295.full><http://www.cmaj.ca/content/189/8/E295.full>

¹¹⁴ Wong et al. Off-label indications for antidepressants in primary care: descriptive study of prescriptions from an indication based electronic prescribing system. *BMJ* 2017; 356: j603 <http://www.bmj.com/content/356/bmj.j603>

over 20 M doses of flu vaccine were being sold in the US by 1970 — it became one of the largest selling vaccines. The same year, the Division of Biological Standards at FDA fired Dr. Morris for insubordination »¹¹⁵

Vaccin contre la grippe porcine : La punition d'un lanceur d'alerte à la FDA – (Traduction libre)

THALIDOMIDE ET PHOCOMÉLIE

NdT : L'étymologie du terme *thalidomide* est basée sur la dénomination commune phthalimidoglutarimide - L'étymologie de 'phocomélie' est la ressemblance des victimes avec des nageoires de phoques.

* Premières AMM en 1957 (DE, UK) puis en 1961 (CA). Sorties du marché en 1961 (DE, UK) après 4 ans de commercialisation, puis en 1962 (JA ; CA). En 1960 il se vendait ans 97 pays et les ventes rejoignaient celles de l'aspirine¹¹⁶.

a) LA MALFORMATION CONGÉNITALE ET L'IMPUTABILITÉ DES PREMIERS SIGNAUX

Lancé le 1^{er} octobre 1957 en Allemagne de l'ouest (en vente libre), puis en Europe comme sédatif et contre les nausées et vomissements matinaux incoercibles de la grossesse, on commence le 27 novembre 1961 à le retirer du marché après des dégâts dont l'ampleur en font une des plus notoires catastrophes du 20^e siècle dans le domaine pharmaceutique et l'événement déclenchant de la mise sur pied des structures nationales de pharmacovigilance. En 1965 la plupart des pays l'avaient banni.

On estime entre 7.000 et 8.000 le nombre de nouveaux-nés victimes, dont la moitié environ ne survivèrent pas, faisant de la thalidomide un *médicament mortel* en plus d'être invalidant toute la vie durant, mais des enquêtes avançaient le chiffre de 20.000 victimes. Près de 40% des victimes décèdent avant l'âge de 1 an ; au début en Allemagne on avait tellement honte de ces bébés que certains étaient laissés mourir à la naissance par l'accoucheur, ou encore des parents désespérés les plaçaient en hébergement pour invalides où on allait, rarement, jusqu'à les tuer.

La phocomélie est une dysmorphologie assez caractéristique pour en faire un caractère sémiologique quasi-spécifique. Par exemple un registre de 12.000 grossesses tenu de 1946 à 1961 par le CHU Columbia-Presbyterian à New York ne révéla aucune phocomélie typique de celles observées sous l'effet tératogène du thalidomide pris au premier trimestre...

Il est intéressant de noter que le glutéthimide, hypnotique d'usage révolu, possède une structure chimique voisine et n'a pourtant jamais été associé à la phocomélie, pas plus que le chlorthalidone, un diurétique thiazidique encore utilisé à l'occasion.

Il ne fut pas approuvé aux É.-U. mais des échantillons y furent distribués par Richardson-Merrell propriétaire des droits d'exploitation. Il fut commercialisé en Allemagne de l'ouest sous des noms de fantaisie : Contergan par Grunenthal (DE), Distaval par Distillers (R-U), Kevadon par Merrell et Talimol par Horner (CA), Neurosedyn (SW), Imidan (ES) et Softenon (BE).

Les dysmorphologies sont très variées : absence ou malformation ou raccourcissement d'oreilles, de pouces, des membres supérieurs ou inférieurs; luxation de la hanche. Chaque lésion est reliée à une période critique – dite fenêtre tératogène – exprimée en jours de l'exposition à l'agent tératogène après la dernière menstruation (enlever 15 jours pour obtenir les jours de gestation) :

* 34-38 jours pour l'absence d'oreilles ou la surdité

* 39-45 pour une malformation des oreilles

* 38-44 jours pour l'absence de pouces

* 38-45 jours pour l'absence de membres (bras, jambe)

* 38-50 jours pour le rétrécissement des bras ou la dislocation des hanches

* 42-46 jours pour l'absence de jambes

* 44-49 pour de petites jambes rétrécies

* 46-48 pour une malformation des pouces (trois jointures)

Il n'y a pas de risque avant le 34^e jour suivant la dernière menstruation ni après le 50^e jour.

¹¹⁵ 2015 - <http://ahrp.org/john-anthony-morris-md/>

¹¹⁶ Paulus & Rozet. Le procès de la thalidomide, Paris, Gallimard, 1963

Les tests pré-cliniques n'avaient pas décelé l'effet tératogène car le rat et la souris ne répondent pas, le lapin et le hamster répondent parfois et certains primates sont sensibles, comme le singe. C'est le lapin blanc de la NZ qui se rapproche le plus de l'humain mais il n'a pas été utilisé lors de la toxicologie animale initiale¹¹⁷.

La *plausibilité* était connue avant le lancement. En 1955 on savait déjà que si le poids moléculaire d'un médicament est en deça de 1.000, il peut traverser la barrière placentaire ; celui de la thalidomide est de 258.

L'*imputabilité* du signal fut d'abord établie sur des critères qualitatifs : spécificité et délai d'apparition.

Le risque de référence (incidence naturelle) étant d'environ 1/10.000 naissances pour la phocomélie et encore plus faible pour la phocomélie bilatérale et symétrique. L'EIM était donc *spécifique*, quasi pathognomonique.

Le *délai d'apparition* était de 7 à 9 mois, un temps de latence expliqué par la tératogénèse. L'exposition au produit était facile à confirmer auprès des femmes.

L'imputabilité du signal fut renforcée quantitativement. D'abord par l'accumulation des cas, le taux de survenue étant d'environ 20% chez les femmes exposées au premier trimestre. Si on compare de 1/5 à 1/10.000, on obtient un augmentation de 500 fois du risque relatif.

Ensuite par la distribution géographique des ventes qui correspondait à l'incidence, d'une région et d'un pays à l'autre. Enfin par la courbe des ventes, dont le pic en janvier 1961 précédait d'environ 9 mois celui de l'incidence atteint en octobre 1961 ; et quand les ventes cessèrent, fin 1961, l'effet tératogène disparut lui aussi fin 1962, constituant un *déchallenge collectif positif*.

b) EN ALLEMAGNE DE L'OUEST

Des éléments circonstanciels suggèrent que le produit fut mis au point par l'infâme Otto Ambros qui, après avoir développé le gaz toxique sarin, cherchait un antidote, qu'il aurait testé dans les camps de concentration hitlériens¹¹⁸. Officiellement la synthèse fut faite en Suisse par Ciba en 1953/4 puis la molécule fut vendue en 1954 à la Chemie Grunenthal en Allemagne de l'Ouest sous la direction de l'ancien Nazi Hermann Wirtz, c'est là que débutent les essais cliniques en 1955 ; la mise au point permet le 1^{er} octobre 1957 d'obtenir l'AMM sous la marque Contergan, proposé comme sédatif/hypnotique bien que la structure suggérait une action anticonvulsivante.

Puis il est proposé comme 'remède (prétendument) inoffensif contre les nausées et vomissements matinaux incoercibles de la grossesse'.

Un premier nouveau-né avec malformations à l'oreille est observé le 25.12.1956 dans la famille d'un employé ayant reçu des échantillons avant l'AMM, mais le produit ne sera suspecté que 4,5 ans plus tard. Le 1.10.1957 le Contergan est commercialisé en vente libre en Allemagne de l'ouest. La promotion est massive dès 1958 et on commercialise en Europe, en Asie et en Afrique, 46 pays en tout.

En janvier 1958 le *Lancet* publie une inhibition de la fonction thyroïdienne et alerte la profession de la possibilité de névrite périphérique en utilisation au long cours.

Un cas de phocomélie est observé en 1959 à la clinique pédiatrique de Hambourg alors que de 1949 à 1959 aucun cas de phocomélie 'naturelle' n'y avait été observé, suivi de 30 autres cas de phocomélie observés à la clinique de Hambourg dès octobre 1960. Une mère attire l'attention du Dr Widkund Lenz et le père passe de porte en porte avec la photo du bébé. Le Dr Lenz est réceptif et en novembre 1961 il présente à des pédiatres réunis à Kassel une première série de cas plaidant en faveur de la causalité et informe Gruenthal par téléphone le 16.11.1961 qui se contente d'abord de nier tout lien de causalité avant de céder au battage médiatique. C'est l'année des premières publications d'*observations cliniques* d'embryopathies

¹¹⁷ Mellin. New England 1962; 267: 1184 – Nowack. Human-Genetik 1965; 1: 516 – Griffin. Adv Drug React Toxicol Rev 1994; 13: 65

¹¹⁸ Dr Martin Johnson, Thalidomide Trust

phocoméliques¹¹⁹.

L'enquête de pharmacovigilance fut complétée par étude observationnelle *cas-témoins* publiée en 1962¹²⁰ – mais le risque relatif estimé était tellement élevé que même un non-expert aurait pu conclure au lien de causalité entre phocomélie et thalidomide : un taux de 20% chez les femmes exposées contre 0,01% (1/10 000) chez les non-exposées, pour un RR de **500:1**

L'augmentation des cas allemands, 154 cas à la seule clinique de Hambourg, est corrélée avec l'utilisation du produit et son retrait du marché correspond à la chute des phocomélie dans ce pays. On peut parler de challenge et déchallenge collectifs positifs¹²¹. Un suivi d'une cohorte prospective de 113 grossesses, mené rétroactivement et publié en 1973, ne fit que conforter l'imputabilité¹²².

« Mis en accusation dans une première publication dès 1961, le labo allemand choisit de nier l'évidence... Plus de 10 000 enfants malformés sont nés dans le monde, dont 3 000 en République fédérale allemande¹²³» nous rappelle un ex-médecin pharmaceutique

c) AU ROYAUME-UNI

La maison Distillers achète les droits d'exploitation. Après le retrait du marché en 1961, elle réussit en 1962 avec la lapine blanche de NZ à reproduire la phocomélie sous thalidomide, volet important de l'enquête de tératovigilance qui s'imposait alors.

Au début de l'épidémie de phocomélie, elle refuse toute compensation aux victimes mais après > 400 victimes elle décide le 30.7.1973 de remettre 6 M£ aux 340 victimes non encore compensées et dépose 2 M£ dans un fond en fiducie. La tragédie lui coûtera en tout 28,4 millions de livres sterling. Les victimes phocoméliques souhaitent encore réparation en justice : en 1993 les 430 britanniques phocoméliques continuaient bravement leur combat devant les tribunaux¹²⁴

d) AUX ÉTATS-UNIS

Richardson-Merrell (Cincinnati) achète en 1959 les droits d'exploitation en Amérique du Nord mais sa demande l'AMM en 1960 est refusée à la FDA par la Dr Frances Oldham Kelsey; elle sera décorée par John Kennedy pour avoir indirectement évité la catastrophe de la phocomélie aux Américains. Médecin et pharmacologue d'origine canadienne travaillant à la FDA, elle prit la courageuse décision de s'opposer à l'AMM en raison de *notifications spontanées* de troubles nerveux périphériques (neuropathies) chez l'humain, malgré les pressions de l'industrie et de la haute direction. Elle ne savait même pas à ce moment là que le produit était très tératogène. La quelque centaine de malformations signalées aux É.-U. résultèrent d'achats à l'extérieur du pays ou d'échantillons (2,5 M d'unités !) à quelque 1.231 médecins qui furent avisés en décembre 1961 de ne plus prescrire le produit aux femmes enceintes ou fertiles.

e) AU CANADA

L'Agence canadienne du médicament (alors *Direction des aliments et drogues* ou DAD) approuva le produit en avril 1961, elle fut commercialisée durant huit mois, et 56 observations de nouveau-nés déformés furent déclarées par des accoucheurs avant le retrait du marché début 1962.

La filiale de l'américaine Merrell débute en juin 1959 la distribution d'échantillons déguisés en études de familiarisation et des canadiennes enceintes sont bientôt exposées. La firme demande l'AMM en septembre 1960. Le 1.4.1961 elle obtient de la DAD l'autorisation de vendre le Kevadon sous ordonnance

L'entreprise canadienne Frank Horner demande en septembre 1961 la co-commercialisation sous le nom de Talimol en utilisant le même RCP que le Kevadon et l'obtient en octobre. Le 29 novembre la firme Merrell est avertie des soupçons de

¹¹⁹ Distillers Company (Biochemicals Ltd). Distival. Lancet 1961; 2: 1262 – McBride : Thalidomide and congenital abnormalities. Lancet 1961; 2: 1538

¹²⁰ Mellin. New England 1962; 267: 1238

¹²¹ Taussig. JAMA 1962; 180: 101 et 1106

¹²² Kajii. Teratology 1973; 8: 163

¹²³ Bernard Dalbergue, Omerta, page 137

¹²⁴ Gunzler. Drug Safety 1992; 7: 116 – Powell. Postgrad Med J 1994; 70: 901 – CSM/MCA. Current Problems in Pharmacovigilance 1994;20:8

malformations transmis par le Dr Lenz à la Chemie Grunenthal le 16 du mois.

Merrell veut bien mentionner dans sa monographie initiale le risque de *neuropathies* périphériques mais les présente trompeusement comme réversibles alors que souvent elles sont irréversibles.

Merrell ayant pris connaissance le 29.11.1961 du risque *tératogène* observé en Allemagne, elle en discute le 5.12.1961 avec la DAD mais l'on se contente d'envoyer deux courriers postaux pour informer les médecins d'une contre indication dans la grossesse, au lieu de cesser la commercialisation.

L'agence américaine, alliant l'incompétence au cynisme, répond à la presse canadienne qui l'interpelle en février 1961 avec l'appui de certains médecins exigeant le retrait du marché, qu'il n'y a pas de cas rapportés au pays (alors qu'aucun programme de pharmacovigilance n'existait alors) et qu'il n'y a pas de preuves statistiques à l'appui (comme si les milliers de signalements spontanés très probants ne suffisaient pas ; le déni des signaux valides en pharmacovigilance ne date pas d'hier).

De plus en plus de médecins sont au courant des phocomélies rapportées en Allemagne et le 2.2.1962 Santé Canada finit par officiellement négocier avec les exploitants de cesser la commercialisation en mars 1962, soit huit mois après l'AMM et 2,5 années après le début des études bidon de familiarisation et trois mois après le retrait dans d'autres pays. Toutefois il en reste encore en pharmacie à la mi-mai 1962 et le magazine McLeans publie son indignation le 16.8.1962.

Santé Canada trouve un subterfuge qui lui permet de sauver la face et retirer le produit : on le classe comme 'médicament expérimental', que l'exploitant n'a plus le droit de commercialiser et que le pharmacien n'a plus le droit de vendre.

Des prescripteurs s'opposent alors au rappel des stocks d'échantillons de thalidomide en leur possession et le *Collège Royal des médecins spécialistes* proteste par écrit contre le principe même du retrait d'un produit, suggérant qu'on devrait se contenter de limiter dans ces cas le droit de prescrire à des spécialistes compétents (sic). Les épouses de quelques médecins ayant consommé en début de grossesse les échantillons gracieusement donnés à leur mari, donneront naissance à des phocoméliques.

La réaction éventuelle des autorités fut l'amendement en décembre 1962 de la Loi des aliments et drogues, par l'introduction de la Cédule H autorisant pour la première fois les autorités à retirer un produit du marché pour raison de sécurité^{125, 126}.

C'est par chance que la catastrophe est limitée car le produit est conservé seulement huit mois sur le marché, huit mois de trop puisqu'on connaissait déjà le problème dans d'autres pays. Pourquoi un tel délai ? Il n'y avait pas encore de réglementation fédérale permettant le retrait du marché de produits jugés dangereux, on se contentait de simples restrictions d'emploi inscrites dans les directives aux médecins.

f) EN AMÉRIQUE DU SUD

Le produit est utilisé contre une forme de lèpre, la réaction lépreuse type 2 qui atteint 10 à 50% des patients. Pourtant la tératogénicité du produit est de notoriété publique, l'on sait très bien que les restrictions d'utilisation chez les femmes en âge de procréer ne sont pas appliquées ou applicables dans un tiers monde illettré, et les propriétés tranquilisantes induisent de la dépendance

L'OMS et les autorités nationales permettent au Brésil une production annuelle de 8 millions de comprimés et un programme de distribution aux lépreux. Comme prévu la naissance de bébés phocoméliques reprend, bien que l'on tente d'y associer le contraceptif Norplant® qui libère un progestatif pendant 5 ans et s'implante parfois sans obtenir un consentement éclairé. Entre 1969 et 1994, une enquête a permis de recenser 34 cas d'embryopathie en Amérique du Sud¹²⁷.

g) MATIÈRE À SCANDALE

Les quatre conditions sont présentes:

¹²⁵ Radio-Canada a conservé dans ses archives une émission sur le sujet : http://archives.radio-canada.ca/sante/sante_publicue/dossiers/65/

¹²⁶ <http://www.cmaj.ca/content/190/48/E1404> pour comparer avec la situation en 2018

¹²⁷ OMS - Cutler. Lancet 1994;343:795

- a) les *dommages* sont énormes ;
- b) le fabricant a fait preuve de négligence *immorale*;
- c) le fabricant a abusé de la *confiance* des femmes et des prescripteurs ;
- d) le fabricant a *camouflé* la nature et l'ampleur de l'effet tératogène

Noter que la position de l'établissement médical de l'époque en fait un complice, comme lorsque le *Collège royal des médecins spécialistes* au Canada s'offusque, sans égard pour la santé des femmes, quand on veut toucher un tant soit peu aux privilèges des prescripteurs.

h) LECTURES

Sjostrom & Nilsson. *Thalidomide and the power of the drug companies*. Middlesex UK : Penguin ; 1972

Brent & Holmes. Clinical and basic science lessons from the thalidomide tragedy. *Teratology* 1988 ; 38 : 241

Knightley et al. *Suffer the children : The story of thalidomide*. New York ; Viking : 1979

Kristina Lutz. *From Tragedy to Triumph : The Approval of Thalidomide*. Sur le site de la faculté de Droit de Harvard, avec 284 références¹²⁸

i) ÉPILOGUE

Après le drame de la thalidomide, l'agence britannique du médicament et à sa suite toutes les agences en Occident mirent sur pied des programmes nationaux de pharmacovigilance. Ce fut la première grande catastrophe pharmaceutique moderne, et le facteur déclenchant de la pharmacovigilance organisée dont le premier et plus important volet fut et demeure la notification spontanée par les cliniciens, à condition de la bien organiser et de la rendre *réactive* aux signaux inquiétants, ce qui est de moins en moins répandu car elle est devenue sous-financée, défensive et discrète à cause des politiques sanitaires

THE DAWN OF DRUG SAFETY (USA) – Phytovigilance – Pharmacovigilance - Histoire

STEPHENS, Myles. Self published, 2010¹²⁹

* A scientific account of the evidence concerning the adverse effects of herbs and drugs prior to and including the thalidomide disaster

THE NURSES ARE INNOCENT : The Digoxin Poisoning Fallacy (CA) – (Livre)

Toxicovigilance – Matérovigilance – Affaire médico-légale

HAMILTON, David. Toronto : Dandurn; 2001 -240 pages – ISBN 978-1-4597-0057-4

« In 1980-81, the nursing and medical staff of Toronto's Hospital for Sick Children were agonizing over an increased death rate on cardiac wards 4A and 4B and groping for the cause. The key to this diagnostic puzzle appeared to surface when hospital radioimmunoassay tests revealed very high autopsy readings of digoxin on four babies who died during this period...

Since one nursing team was present during each of these infants' final hours, it was assumed that one or more of the nurses had intentionally poisoned the infants with digoxin. A web of circumstantial evidence entrapped team member Susan Nelles, who was charged with murder »¹³⁰

« In 1980-81, 43 babies died at Toronto's Hospital for Sick Children (HSC) from a supposed digoxin overdose. Serial murder was suspected, leading to the arrest of nurse Susan Nelles. In order to clear Nelles's name, an investigation was launched to find an alternate explanation.^[SEP]No one on the Grange Royal Commission of Inquiry had expertise in diagnosis. The post-mortem diagnosis of digoxin poisoning was based on a single biochemical test without knowledge of the normal values...

Gavin Hamilton's extensive research shows that a toxin found in natural rubber [*mercaptobenzothiazole* or MBT], a digoxin-like substance, might well have been the culprit in the babies' deaths. He clearly demonstrates that explanations other than serial murder account for the cluster of infant deaths at HSC...^[SEP]

¹²⁸ <http://archive.li/hoCxg> accédé le 27.11.2018

¹²⁹ Self-published. ISBN 9780956087485 - www.dawn-drugsafety.com

¹³⁰ Hamilton G. at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8299105>

What can be learned from this black stain on Canada's judicial system? One lesson certainly stands out: we can't ever again allow a group of unqualified amateur diagnosticians make life-and-death decisions about such important matters as potential serial murders »¹³¹

« It was found that 2-mercaptobenzothiole (MBT), an accelerant widely used in the rubber industry, could lead to false positive tests for digoxin. It seems that MBT can in some circumstances leach from rubber in medical equipment, with serious consequences and the risk of false conclusions...

Drs Hamilton and Napke argue that it reveals the systemic failure of government health protection agencies to protect citizens from a known allergenic and toxic chemical, MBT, a worldwide contaminant of injections for 30 years, with medical journals aiding and abetting the process by refusing to publish informative articles on public health issues related to MBT contamination of injection »¹³²

Les infirmières sont innocentes : La fallacieuse intoxication digitale (Traduction libre du titre du livre)

THÉRAPIE PAR RÉHYDRATATION ORALE DANS LA DIARRHÉE *Histoire de la médecine – Establishment réactionnaire*

* ce fait de l'histoire de la médecine, la résistance à l'adoption d'un traitement simple et peu cher, fait penser à la résistance contre l'allaitement par les promoteurs du lait maternisé

oral rehydration therapy (ORT) in diarrhoea

« The history of ORT demonstrates how the prejudices of the medical establishment and its reverence for advanced technology can postpone life-saving discoveries. Its conservatism slowed the development of ORT. The formidable and persistent ignorance of the Western medical establishment, which continues over 25 years after the discovery of ORT, is phenomenal.¹³³ »

TIME TO DISCOVERY OF RARE ADRs *Pharmacovigilance*

délais de découverte d'EIM rares

* Amidopyrine : aplasie médullaire reconnue après 47 ans

* AAS : saignements digestifs découverts après 39 ans, alerte diffusée après 59 ans

* AAS : syndrome de Reye chez les très jeunes découvert 64 ans après – et reconnu 133 ans après - l'introduction de l'aspirine en médecine

* Chloramphénicol : l'alerte pour la dyscrasie sanguine se fit attendre plus de 20 ans

* Chloroforme : utilisé depuis 1831 comme anesthésique, les accidents cardiaques furent reconnus après 47 ans

* Cincophène : l'ictère est découvert après 15 ans d'usage, l'alerte attendra 26 ans

* Clioquinol : le SMON (Syndrome myélo optique neuropathique) mène au retrait du marché japonais 35 ans après un article (rédigé en espagnol) relatant un effet neurologique

TRIAZOLAM, LA SAGA

* Cet hypnotique, une benzodiazépine à courte durée, fut retirée très tardivement (du moins à fortes doses) pour amnésies et violences **fatales**

AMM en 1977 (BE, NL), en 1979 (UK), en 1980 (FR), en 1982 (É.-U.).

Sorties variables : 1979 (NL) ; retrait en 1987 de la dose de 0,5mg (IT, FR); retrait mondial en 1988 du dosage de 0,5 mg ; retrait en 1991 (UK) ; retrait en 1992 de la dose 0,25 mg (FR)

Les dosages de 0,25 mg ou 0,125 mg toujours disponibles (2017) dans certains pays (dont USA, CA). Le fabricant a toujours nié les effets indésirables comportant la violence, l'homicide, le suicide...

* Une saga plutôt honteuse dans l'histoire de la pharmacovigilance. Il s'agit d'une benzodiazépine à courte demi-vie, tranquilisant mineur proposé comme hypnotique. Inefficace à faible dose (0,125 mg), dangereux à forte dose (0,5 mg).

VIGNETTES CLINIQUES

a) Ila Grundberg

¹³¹ http://www.dundurn.com/books/nurses_are_innocent

¹³² Ralph Edwards. <http://www.who-umc.org/graphics/27577.pdf>

¹³³ JN Ruxin. *Medical History* 1994 ; 38 : 363-397

« Au début de 1988, Ilo Grundberg, une femme de 57 ans de l'État du Utah, a tué sa mère de 83 ans en lui tirant 8 balles dans la tête. Elle a été arrêtée et accusée pour ensuite être amenée en hôpital psychiatrique subir des tests, deux experts la font libérer en 1989.

Le psychiatre désigné par le tribunal pour l'examiner a jugé qu'elle avait été 'involontairement intoxiquée au triazolam' par l'Halcion au moment de tuer sa mère, puisqu'elle n'avait aucun motif pour le meurtre et peu de mémoire de l'événement; on la libère avant la tenue du procès; elle poursuit le fabricant Upjohn qui règlera généreusement hors cour (Cowley et al., 1991, *Newsweek*).

La preuve a été acceptée et la cause déboutée en février 1989 sans que Ilo Grundberg n'ait jamais à subir un procès »¹³⁴ - Les laboratoires craignent les procès car un juge peut forcer la divulgation de documentation interne compromettante

b) Un chauffeur de taxi de 63 ans en Colombie Britannique (Canada), sans antécédents psychiatriques, vandalise une école; il sera accusé de méfait et déclaré innocent grâce au témoignage d'un psychiatre

c) Une femme habituellement paisible de Virginia Beach (VA, USA), tue son mari par arme à feu simplement parce qu'il l'avait contredite

d) Ron Petty, policier de Kalamazoo (MI, USA) sans antécédent criminel, se rend en pleine nuit chez sa femme qui vit séparément en instance de divorce, enfonce la porte avec une barre de fer, poignarde sa femme dans la région du cœur, elle survit de peu; il a peu de souvenir des événements, sera acquitté parce qu'il avait consommé 1 mg d'Halcion quelques heures avant le crime

e) Un haut fonctionnaire de Québec s'envole vers la France pour signer un contrat relié aux ententes France-Québec, il prend un comprimé d'Halcion pour dormir dans l'avion vers Paris (et probablement au retour également). De retour à Québec deux jours plus tard, il n'a aucune récollection de son séjour à Paris ni des signatures, par amnésie antérograde¹³⁵

f) Un automobiliste Montréalais va passer une nuit chez son amie à Québec; elle lui donne un comprimé de triazolam au coucher; le lendemain matin il reprend la route du retour vers Montréal et soudainement dirige sa voiture dans une terre agricole en bordure de l'autoroute et s'arrête entre deux vaches, sans comprendre son propre comportement¹³⁶

LANCEURS D'ALERTE ET DÉNONCIATEURS¹³⁷

a) Antony Kales et son collègue Bixler de l'université de Pennsylvanie observent plus d'anxiété diurne qu'avec le quazépam (Doral®)

b) Graham Dukes, expert européen éminemment respecté en politique pharmaceutique, médecin, avocat, alors vice président de l'Agence hollandaise du médicament, fondateur du *International Journal of Risk and Drug Safety*, ex-rédacteur des *Side Effects of Drugs*

c) C. van der Kroef, psychiatre hollandais qui publie les premiers cas d'EIM psychiatriques, temporairement qualifiés de 'syndrome de Kroef'

d) Theresa Woo, médecin experte à la FDA en 1980, rédige plusieurs rapports internes déconseillant l'AMM du produit

e) Ian Oswald, psychopharmacologue de Edinbourg en Écosse, observe plus d'anxiété diurne qu'avec le loprazolam et le lormétazépam

f) Martin Scharf, pharmacologue à Cincinnati, déclare qu'une crise de rage peut être déclenchée par le triazolam, quand il témoigne à la défense de Ron Petty

g) Diane Wysowski et David Barash de la FDA. Dans une comparaison des profils de pharmacovigilance du triazolam avec Dalmane® (flurazépam) et Restoril® (témazépam), ils observent que durant les trois premières années sur le marché le triazolam

¹³⁴ Jonathan Gabe. <http://id.erudit.org/iderudit/502108ar>

¹³⁵ P Biron, Programme conjoint de pharmacovigilance (QC)

¹³⁶ *ibid.*

¹³⁷ Dyer. *BMJ* 1994; 308: 221 et *BMJ* 1994; 308: 1455 et *BMJ* 1994; 308: 677 et *BMJ* 1994; 308: 1321 – Sussman. *BMJ*, 1994; 308: 1301 – Abraham. *BMJ* 1999; 318: 46

avait été associé de **8 à 30 fois** plus (+800% à +3.000%) de notifications spontanées que les deux autres benzos, notamment amnésies, anxiétés, confusions, hostilités, psychoses et convulsions¹³⁸

h) Charles Anello de la FDA rapporte en septembre 1989 que sur six ans de commercialisation le triazolam a généré de **8 à 45 fois** plus (+800% à +4.500%) de notifications spontanées que le Restoril® (témazépam). Pourquoi on ne l'a pas retiré du marché dès ce moment défie tout principe de pharmaco-épidémiologie et démontre un laxisme et un manque d'intérêt de l'Agence pour la santé publique, failles qui ne seront dénoncées qu'en 2006 par l'*Institute of Medicine* suite à la saga du Vioxx®.

HARCÈLEMENT DES DÉNONCIATEURS

a) Le psychiatre écossais Ian Oswald est traîné en cours¹³⁹ au R.-U. par le promoteur de l'Halcion® (Pharmacia à l'époque) pour libelle diffamatoire. Il dénonce le manque de transparence du promoteur dans sa présentation à la FDA des résultats de l'essai #321 conduit en 1972 : des EIM psychiatriques avaient été omis du rapport, rien de moins...

Il rappelle qu'au cours de nombreux procès civils concernant son produit, le promoteur fait preuve d'opacité, de tromperie et de fraude. Le procès se tient à Londres en janvier 1994

b) Diane Wysowski de la FDA sera mutée dans un autre département, une représaille évidente

VACCINATION ANTI-HPV : L'INCIDENT COURIC, UNE INTIMIDATION MASSIVE (Blogue) *Vaccinovigilance – Harcèlement – Censure médiatique*

* C'est la fable d'une meneuse d'opinion pro-Gardasil™ contre une journaliste indépendante renommée. Il faut être de mauvaise foi pour nier des signaux inquiétants d'effets indésirables vaccinaux graves, même s'il sont rarissimes, quand le bénéfice attendu n'est pas prouvé (i.e. la prévention du cancer du col à distance de plusieurs décennies) et que même s'il l'était, la réduction du risque absolu serait vraisemblablement de moins d'importance que les effets indésirables graves même rarissimes, et pratiquement non démontrable en raisons des trop nombreux facteurs de confusion, du faible taux de la densité d'incidence dans les pays développés, et la faible probabilité du financement d'une d'un suivi individuel de cohortes vaccinées-non vaccinées sur plusieurs décennies avec questionnaire sur les facteurs de risque et sans un taux significatifs de pertes de vue.

EN : **HPV Vaccine & Mass Bullying : The Couric Incident (USA)**

« In 2012 Katie Couric was the best paid media presenter in the USA, referred to as America's Darling. Late in November 2013 it was announced that Couric was to give room in her ABC Television show *Katie* to the subject of *vaccine injury from HPV vaccine*. The result was an immediate furore...

On Couric's website a gigantic battle raged between families of injured people supporting the show and an angry mob of "skeptics" who ridiculed them. There were probably more than 12 000 posted comments in all : >1000 apparently came from the keyboard of ubiquitous *vaccine program advocate* Prof Dorit Reiss, an academic but not qualified lawyer from Hastings law school in San Francisco...

which is in partnership with *Kaiser Permanente* who were hired by *Merck* to study the post-marketing effects of their HPV vaccine Gardasil. *Kaiser Permanente* are also partners with *Centers for Disease Control*. Reiss and her colleagues at *Voices for Vaccines* also parades as not accepting pharma money but is in fact an off-shoot of *Task Force for Global Health*, which does accept pharma money, and is in partnership with the CDCs¹⁴⁰»

VANESSA'S LAW (CA) *Santé-Canada – Pharmacovigilance*

Bill C-17¹⁴¹

* Thanks to the tenacity of Terence Young, the Canadian parliament passed the bill short-titled *Protecting Canadian from Unsafe Drugs Act*, obtaining Royal Assent on 6.11.2014¹⁴² and now referred to as *Vanessa's Law*

« If implemented this tougher oversight could lead to :

a) New powers regarding recalls

b) Tough new penalties for unsafe products, including jail time and new fines of up to \$5 M per day

¹³⁸ Wysowski. Arch Int Med 1991; 151: 2003

¹³⁹ BMJ 1994; 308: 221 - <http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/308/6923/221>, consulté 2.8.2006

¹⁴⁰ John Stone. <http://davidhealy.org/the-couric-incident-hpv-vaccine-mass-bullying/>

¹⁴¹ <http://www.parl.gc.ca/HousePublications/Publication.aspx?Language=F&Mode=1&DocId=6676418&File=4>

¹⁴² <http://www.parl.gc.ca/LegisInfo/BillDetails.aspx?Mode=1&billId=6365510&Language=E>

- c) Ability of courts to impose even stronger fines if violations were caused intentionally
- d) Ability to compel drug companies to revise labels to clearly reflect health risk information in plain language, including updates for health warnings for children
- e) Ability to compel drug companies to do further testing on a product, including when issues are identified with certain at-risk populations such as children
- f) Enhance surveillance by requiring mandatory adverse drug reaction reporting by healthcare institutions
- g) Requirement of new transparency for HC regulatory decisions about drug authorizations, both positive and negative
- h) Require information about authorized Canadian clinical trials to be posted on a public registry
- i) Better definition of confidential business information and disclosure of such information about a product if it may post a serious risk to Canadians »¹⁴³

« Many Canadians are not aware of how dangerous the side effects of prescription drugs can be. In 2000, former Member of Parliament Terence Young's 15-year-old daughter Vanessa died suddenly from an adverse drug reaction. Fourteen years later, in November 2014, the Protecting Canadians from Unsafe Drugs Act (Vanessa's Law) received Royal Assent and became the most fundamental reform to Canada's Food and Drug Act in over 50 years...

Vanessa's Law, when it is fully *implemented and enforced*, will save lives by:

- a) Empowering Health Canada to recall drugs without the consent of pharmaceutical companies;
- b) Increasing fines for the illegal promotion of drugs from \$5,000 to \$5,000,000 a day and possible jail time for criminal negligence;
- c) Enforcing transparency of clinical trial data held by pharmaceutical companies; Making it mandatory for healthcare institutions to report adverse drug reactions »¹⁴⁴

After several years, the called-for regulations have yet to be developed and implemented, although promises were made officially in 2019

Loi de Vanessa

* Si cette plus stricte surveillance n'est pas mise en vigueur et demeure un vœux pieux, Santé Canada continuera de favoriser l'industrie plutôt que la population exposée à tous ces produits dits réglementés mais qui ont trop souvent l'air d'être 'déréglementés'. En 2019 les autorités semblent s'engager sur une certaine mise en œuvre de ce projet tellement attendu

VIGOR, ESSAI INFÂME *Complicité rédactionnelle – Médicament mortel – Retrait tardif*

= essai clinique sur l'innocuité gastro-intestinale du Vioxx™ (rofécoxib)

* une pièce d'anthologie en matière de malhonnêteté intellectuelle

Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research

EN: « The infamous VIGOR trial of rofecoxib is a well-known example, where the promoter bought 900,000 reprints from *New England Journal of Medicine*, estimated at an income for the journal of between US \$700,000 and US \$836,000 »¹⁴⁵

« Commercial interests had led to the manipulation of the scientific results and there were serious ethical transgressions in the design, analysis, and publication of the study »

VIOLATIONS TYPES PAR L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE AUX É.-U. DE 1991 À 2015

* Les chefs d'accusation portent sur la fraude, la promotion illégale, les pots-de-vin, les monopoles, la dissimulation, la fabrication, l'environnement, la finance, la distribution

* Les amendes sont peu dissuasives si l'on considère le chiffre des ventes : J&J a payé \$2,18 G au sujet du Risperdal™ vendu à hauteur de 117 G \$US, les ventes étant 54 fois supérieures aux amendes

* Les cadres décideurs jouissent de l'impunité, du moins aux USA ; ils ont même des promotions après avoir roulé les professionnels dans la farine, lésé les consommateurs et allégé leurs porte-monnaie

EN : **violation types by pharmaceutical industry in USA, 1991-2015**

* Highlights¹⁴⁶ from *Twenty-Five Years of Pharmaceutical Industry Criminal and Civil Penalties: 1991 -2015* by Public Citizen¹⁴⁷

¹⁴³ Anne Tomalin 25.3.2015, at <http://www.compliance4all.com/images/ViewtOnline/500283.html>

¹⁴⁴ David Carmichael, 2016

¹⁴⁵ Richard Smith. J R Soc Med 2006; 99: 380

¹⁴⁶ <http://www.meshmedicaldevicenewsdesk.com/public-citizen-big-pharma-pays-big-civil-criminal-penalties/>

¹⁴⁷ Almashat et al. 31.3.2016 - <https://www.citizen.org/documents/2311.pdf>

- a) 201 violations for overcharging government health programs, mostly for frauding Medicaid
- b) 105 for unlawful promotions,
- c) 47 for giving kickbacks

- d) 25 for monopoly practices
- e) 16 for concealments of data
- f) 10 for poor manufacturing practices

- h) 10 environmental violations
- i) 4 financial violations
- j) 4 for illegal distribution

* Total number of violations, 422, exceeds number of settlements, 373 as some settlements involved > 1 type of violation

* GSK paid \$7.9 billion – Pfizer paid \$3.9 billion - J&J, Merck, Abbott, Eli Lilly, Teva, Schering-Pough, Novartis, AsraZneca paid > \$1 billion

* GSK's subsidiary in China fined nearly \$500 million by Chinese government, for suspected bribery ring

* Third largest health fraud settlement in history, \$2.18 G, was paid by Johnson & Johnson over Risperdal™ used in demented elderly. J&J also paid \$181 M in multi-state settlement for off label marketing of Risperdal™, a product that brought in \$117 G in sales, for a sales/fines ratio of 54/1