

aaANNEXE MÉTHODOLOGIEaa

[Methodology Appendix]

Annexe anglais-français de l'*alter dictionnaire médico-pharmaceutique bilingue*
[English-French Appendix to the *Alternative Bilingual Medico-Pharmaceutical Dictionary*]

Mise à jour

1.6.2019

- We herewith discuss requirements and methodologic rules **to be used** during drug **development** from discovery to withdrawal, especially in clinical trials (looking for **benefit**) and in pharmacovigilance (looking for **harm**); and those **to be avoided** in order to prevent inflation of benefits, minimisation of harms and the resulting distortion of medico-pharmaceutical knowledge, with supporting examples -

Ici on discute des exigences et des règles méthodologiques à *utiliser* durant la **mise au point** depuis la découverte jusqu'au retrait du marché, notamment en **expérimentation clinique** et en **pharmacovigilance**, et de celles à *éviter* pour ne pas gonfler les bienfaits et minimiser les méfaits des médicaments, en somme, pour ne pas dévoyer et falsifier le savoir médico-pharmaceutique, avec exemples à l'appui. Cette annexe n'est pas neutre, elle s'adresse aussi aux victimes des effets indésirables

> 1414 entrées <

Disponible au téléchargement – Free download available

http://alterdictionnaire.homovivens.org/fr/nouveaux_documents

On trouvera les occurrences d'un terme/locution/titre anglais/français par le raccourci Recherche (Ctl-F/Cmd-F)

[Click on the Research shortcut Ctl-F or Cmd-F to find all occurrences of a term, expression or title in either language]

AVIS DE NON-RESPONSABILITÉ - Cet ouvrage ne doit en aucun cas être assimilé à un conseil médical personnalisé, ni servir de guide de pratique clinique pour traiter un patient, mais être considéré comme source de connaissances générales en pharmacologie sociale

[**Disclaimer** : This work should in no circumstances be construed as a source of personalised medical advice or serve as clinical practice guideline to treat a patient, but be construed as a source of background information on social pharmacology issues]

ABSOLUTE OR RELATIVE RISK REDUCTION ?

* in the *pragmatic* interpretation of a trial, aiming at evaluationg *external validity*, results **should** be reported as absolute outcomes. Reporting results in relative outcomes is **misleading** and dishonest for health professionals who must choose between therapeutic options. For example, in a trial with 100 participants in each treatment arm, a 25% *relative* risk reduction (RRR) in death in the treatment arm could mean either:

(a) A reduction from 16 deaths in the placebo arm to 12 deaths in the treatment arm (-4% or -4/100 or -0.04 in *absolute* terms). Without absolute figures, such a study is uninterpretable for clinical decision making (although most published trial conclusions do violate this rule and are therefore misleading.) The reciprocal of the Absolute Risk Reduction (ARR) is the Number Needed to Treat (NNT). In this case $100 / 4 = 25$, and 24 patients are needlessly exposed out of 25. The failure rate is 96% ($100 - 4 = 96$).

(b) Or a reduction from 4 deaths to 3 (1% reduction or 1/100 or 0.01 in *absolute* terms). Without absolute figures, such a study is uninterpretable for choosing a therapeutic option. The reciprocal of the ARR is the NNT. In this case $100 / 1 = 100$, and 99 patients are needlessly exposed out of 100. The failure rate is 99% since $100\% - 1\% = 99\%$

The treatment in example (a) is 4 times more often a life-saver than in example (b)

« The relative benefit of an active treatment over a control is usually expressed as the relative risk (RR), the relative risk reduction (RRR), or the odds ratio (OR). These measures are used extensively in both clinical and epidemiological investigations. For clinical decision making, however, it is more meaningful to use the measure 'number needed to treat (NNT)' ... This metric is calculated by inverting the absolute risk reduction, $1/ARR$. It has the advantage that it conveys *clinical significance* to the doctor »¹

réduction du risque : absolu ou relatif ?

* le **risque relatif** sous toutes ses formes (rapport de cotes, rapport des risques instantanés, réduction du risque relatif...) concerne la **validité interne**, la **recherche fondamentale**, les **essais à visée explicative**, la **signification statistique**

* le **risque absolu** sous toutes ses formes (NNT_{exp} pour l'efficacité, NNT_{clin} pour l'effectivité, NNH pour la pharmacovigilance, NND pour les dépistages, NNV pour les vaccins...) concerne la **validité externe**, la **recherche appliquée**, les **essais à visée pragmatique**, la **signification clinique**

Deux remarques s'imposent :

a) la signification statistique d'une *différence* est la même pour un risque relatif et un risque absolu car ces risques sont des données transformées et proviennent des mêmes données brutes, de la comparaison de deux taux

b) l'accès à *toutes les données brutes* est essentielle aux chercheurs indépendants qui souhaitent refaire une analyse statistique crédible, et est conditionné par la divulgation de l'intégralité des dossiers d'évaluation clinique soumis aux agences de réglementation lors d'une demande d'AMM. Un risque relatif ou absolu devient plus crédible quand il provient de *données ouvertes*...

ABSOLUTE RISK INCREASE; ARI *Nombre dérivé – Pharmacovigilance - Statistiques*

= positive arithmetic *difference* between the rate of an adverse outcome in an exposed group and that in a control group. It is a form of *risk difference*. The opposite of Absolute Risk Reduction (ARR)

augmentation du risque absolu; RRA; augmentation absolue du risque

= *différence* arithmétique positive entre le taux d'incidence d'un événement indésirable dans un groupe exposé et celui d'un groupe témoin

* L'inverse arithmétique de l'augmentation absolue de risque correspond en recherche clinique au *Number Needed To Harm* (NNH), c.a.d. au Nombre de Sujets à Traiter / Exposer pour causer un Tort / un Méfait
NdT : l'abréviation anglaise NNH est acceptée et répandue

* Il est préférable, pour comparer entr'elles les études au long cours, d'annualiser le risque quand il est raisonnablement constant au fil des ans, notamment en pharmacologie préventive CV où souvent les produits sont prescrits littéralement 'à vie'

ABSOLUTE RISK OF AN ADR PER 100 PERSON-YEARS *Pharmacovigilance – Nombre dérivé – Statistiques*

= absolute risk per hundred patient-exposure-years or PEYS

* this method is valuable for comparisons between studies, when the risk of an ADR is evenly distributed over the treatment period in a clinical trial. The absolute risk/100 patient-years is to the absolute risk what the *density incidence* is to *incidence*

* in some situations, it is more appropriate to express absolute risk as per persons exposed or as per patients treated without referring to duration of exposure, for example after a single exposure (e.g. vaccination, first dose or booster dose) since there is no treatment duration

risque absolu d'un EIM par 100 personnes-année / par 100 personnes traitées un an

ABSOLUTE RISK REDUCTION; ARR *Statistique – Interprétation pragmatique – Essais – Validité externe*

= negative arithmetic *difference* between the rate of an adverse outcome (chosen as endpoint) in a treated group and that of a control group. It is a form of *risk difference*

= difference in event rates between the control and treatment groups; often called attributable risk reduction²

¹ Cook & Sackett. *BMJ* 1995; 310: 452 - doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.310.6977.452>

² Laupacis et al. *NEJM* 1988

* not reporting results in *absolute risk reduction* in a *pragmatic* trial is intellectually dishonest, misleading and the busy clinician who only reads the abstracts should be aware of this

* The inverse of the ARR is the *Number Needed to Treat*, when a treatment is evaluated with dichotomous outcome measures

* The larger the NNT, the less effective is a treatment. For each clinical condition, an acceptable threshold determined by independent experts should be used to calculate the benefit part of the benefit : risk balance and for the effectiveness part of the cost-effectiveness balance

réduction du risque absolu; RRA

= *différence* arithmétique négative entre le taux d'incidence d'un évènement indésirable d'un groupe traité et celui d'un groupe témoin

* L'inverse algébrique (la réciproque) de la réduction du risque absolu correspond au Nombre (qu'il est) nécessaire de traiter ou NNT (*Number Needed to Treat*)

* dans la présentation d'un essai à visée pragmatique, l'omission du *risque absolu* au profit du seul risque relatif est intellectuellement malhonnête, trompeur et le praticien moyen affairé qui ne lit que les résumés devrait en être conscient

* Il est préférable, pour comparer entre elles les études au long cours, d'annualiser le risque quand il est raisonnablement constant au fil des ans, par exemple si la mort est un critère d'évaluation et que 1 décès survienne par année chez 9% des sujets traités et 10% des sujets témoins, cela équivaut à une réduction du risque absolu annualisé de 1% ou 0,01, d'où l'on peut calculer le NNT par la *réciproque* ($1 / 0,01 = 100$ patients) et le taux d'inefficacité par le *complément* ($100\% - 1\% = 99\%$)

* Si RRR est utile pour l'interprétation *explicative* d'un résultat, seule la RRA s'avère pertinente à l'interprétation *pragmatique* et peut valablement servir à entrainer une décision clinique dite factuelle ou fondée sur des preuves. Le niveau de signification statistique est néanmoins le même pour une réduction donnée, qu'elle soit exprimée en risque relatif ou absolu, car la comparaison provient des mêmes données sources

Voir aussi NUMBER NEEDED TO TREAT

ACCIDENTAL DEATHS : OVERDOSES KILL MORE THAN CARS (USA)

* In 2014 in the USA, drug overdoses induced mortality increased by 6.5%, reaching a total of 47 055 deaths

« In terms of the big picture, the fact that prescription drugs have overtaken automobiles as the nation's leading cause of *accidental deaths* marks a deeper societal transformation. One of the most defining developments in 20th-century America was motorization; as more people bought more cars and drove more miles, more accidents, injuries and deaths were the inevitable result until government intervention bent the curve...

The 21st century is shaping up to be about, among other things, the *pharmaceuticalization* of America, as lifelong prescription drug use starting in early childhood becomes the norm »³

morts accidentelles : les surdoses tuent davantage que les voitures (ÉU)

* En 2014, aux États-Unis, on a eu une augmentation de 6.5% des décès dus aux surdoses pour atteindre le chiffre de 47,055 décès

ACTIVE CONTROL GROUP

active comparator group

= patient group exposed to a comparator drug containing an active ingredient and (ideally) chosen as the best standard treatment at the optimal dosage, as opposed to *placebo control group*

groupe témoin actif / de comparaison active / comparateur actif

N.d.T. noter que c'est le comparateur et non le groupe qui est actif; *pl* groupes témoins actifs

* Par opposition à *groupe témoin placebo* qui reçoit un produit pharmaceutique sans principe actif et toute l'attention accordée aux participants des essais cliniques contrôlés, attention qui contribue à l'*effet placebo* et exige un strict insu

= groupe de sujets exposés à un médicament de comparaison comprenant un principe actif et (idéalement) choisi comme étant le meilleur traitement de référence à sa posologie optimale. Des promoteurs véreux font le contraire, il choisissent un

³ <http://www.thefix.com/content/america's-newest-top-killer9999?page=all>

comparateur non optimal, ou à posologie élevée pour produire des EIM, ou à posologie réduite pour réduire son efficacité, compromettant ainsi la validité externe

ACTIVE GROUP ADHERENCE

Mesure de contrôle - Essais

positive compliance; treatment / intervention group compliance;

* in opposition to control group adherence / compliance to protocol, which includes taking 100% of active study-drug in the experimental group, and remaining in the trial until the end (no dropouts, no trial premature termination)

adhérence du groupe expérimental / traité; observance positive

= exposition prévue au médicament expérimenté, à l'intervention étudiée, dans le groupe dit traité

* elle est complète quand tous les participants prennent 100% du médicament étudié et demeurent dans l'essai jusqu'à la fin (pas d'abandons)

* par opposition à l'adhérence du groupe témoin (*control group adherence*) au protocole, aussi appelée *observance négative*, signifiant que ce groupe ne doit recevoir aucune dose du produit expérimenté

ACTIVE GROUP Essais

treatment / experimental group = in a controlled trial, the group exposed to the experimental intervention, to the study drug ; opposite of the *control group*

groupe actif / expérimental / traité

= exposé au principe actif, à l'intervention sous évaluation, dans un essai clinique contrôlé ; le contraire du *groupe témoin*

ACTUAL PRACTICE OF CONTROLLED CLINICAL TRIALS

pratique courante des essais cliniques contrôlés

« Ces pratiques soulèvent des problèmes considérables à la fois épistémologiques, socioéconomiques, politiques et éthiques »⁴

* autrement dit on *viole* les règles de la science, on siphonne indûment les *budgets* santé, on abandonne au privé des *pouvoirs* publics, on utilise des patients *volontaires* à des fins mercantiles

ACTUALLY TREATED POPULATION

treated distribution population

population rejointe / de distribution / de dissémination / traitée réellement

* C'est souvent une population exposée aux ordonnances hors AMM (off label) avec les risques que cela comporte

NdT : Collet et Boissel (Lyon) ont proposé le terme *rejointe*. Par opposition à la population cible d'un traitement

ACUTE TOXICITY STUDY

Toxicologie préclinique

étude de toxicité aiguë

= étude des effets indésirables survenant rapidement après des doses croissantes d'un produit administré en prise unique ou en brève exposition chez l'animal ou l'humain

ADD-ON CLINICAL TRIAL

Essais - Réglementation

essai clinique complémentaire

ADDICTOVIGILANCE

Vigilance – EIM comportemental

= surveillance of dependence and abuse of legal (such as narcotics) and illegal drugs (such as cocaine), excluding alcohol and tobacco

* in 2015 in the USA dependence and abuse of narcotics has become a major problem

addictovigilance

= surveillance des cas d'abus et de dépendance liés à la prise de toute substance ayant un effet psychoactif, qu'elle soit

⁴ Othmar Keel, page 151

médicamenteuse ou non, à l'exclusion de l'alcool éthylique et du tabac

* abus et dépendance sont des effets indésirables de type comportemental ; les substances abusées entraînent des effets indésirables d'ordre pharmacologique/toxicologique et d'ordre comportemental

ADJUDICATION COMMITTEE

Essais

comité de validation des évènements critiques; comité de validation diagnostique; comité d'appel / d'évaluation / d'adjudication / décisionnaire des diagnostics

* dans les ECC, on y recourt surtout pour évaluer si un événement clinique ou biologique utilisé comme critère principal est survenu en cours d'essai et satisfait aux critères d'évaluation préséparés au départ

ADJUDICATION PROCEDURE OF EFFICACY ENDPOINTS *Essais*

procédure de validation diagnostique (des critères d'efficacité); procédure de validation des évènements critiques

ADJUNCTIVE STUDY *Règlementation – Évaluation clinique*

* used in NDA dossiers to complement one or two pivot clinical trials

étude complémentaire

ADR CIRCUMSTANCES *Pharmacovigilance*

- a) approved therapeutic indication, at recommended dosages,
- b) medication errors, preventable or not
- c) misuse, irrational expectations
- d) abuse, drug dependence, recreational (unapproved)
- e) suicidal intent by overdose
- f) abnormal pharmacokinetics of patient (liver enzyme congenital anomaly)
- g) drug-drug interaction, labeled or not

contexte des EIM

ADVERSE DRUG EVENT; ADE

évènement indésirable médicamenteux; ÉIM

= évènement indésirable survenu après une exposition médicamenteuse mais sans présumer d'un lien de causalité; dès qu'il y a suspicion, l'évènement devient *effet*

ADVERSE DRUG REACTION ; ADR

TN : *Adverse drug effect* is discouraged since its abbreviation ADE is already used for *adverse drug event*

= A response which is noxious and unintended, and which occurs at doses normally used in humans for the prophylaxis, diagnosis, or therapy of disease, or for the modification of physiological function⁵.

* An adverse drug *reaction*, contrary to an adverse *event*, is characterized by the *suspicion of a causal relationship* between the drug and the occurrence, i.e. judged as being at least possibly related to treatment by the reporting or a reviewing health professional. In the *EU Directive 2010/84*, which will become applicable in July 2012 an adverse reaction is defined as: A response to a medicinal product which is noxious and unintended⁶

effet indésirable médicamenteux; EIM

= effet indésirable soupçonné d'être médicamenteux

* *effet* implique un soupçon de causalité médicamenteuse, tandis que *évènement* n'en implique pas

ADVERSE DRUG REACTION REPORTING SYSTEM

Pharmacovigilance - Règlementation

système / programme de pharmacovigilance

⁵ WHO, 1972

⁶ <http://www.who-umc.org/graphics/25301.pdf>

ADVERSE DRUG REACTIONS REPORTED

Pharmacovigilance

ADRs signaled / reported

effets indésirables médicamenteux (EIM) notifiés / déclarés / signalés / annoncés (CH)

ADVERSE EFFECT

adverse reaction

= *adverse event* suspected of being drug related

TN : Some have suggested that 'effect' is more a property of the suspect drug (it harms), and 'reaction' is seen from the point of view of the patient (he reacts badly) but the distinction remains theoretical

effet indésirable

ADVERSE EVENT ; AE

1. *latrovigilance*

adverse experience

= unwanted clinical or biological manifestation associated with a medical intervention, *without presumption of causality*, as opposed to *adverse reaction* where causality is suspected

= Any untoward medical occurrence that may present during treatment with a pharmaceutical product but which does not necessarily have a causal relationship with this treatment⁷

évènement indésirable; ÉI

= manifestation clinique ou biologique associée à une intervention médicale, sans présumer de sa causalité, par opposition à un *effet indésirable* où un soupçon existe quant au lien de causalité

2. *Sémiologie clinique*

= clinical manifestation / presentation, such as a symptom, a sign, or a laboratory abnormality in pathology, radiology, biochemistry, haematology...

évènement indésirable; ÉI

= manifestation clinique, comme un symptôme, un signe, ou une anomalie biologique en laboratoire de pathologie, radiologie, biochimie, hématologie, quelle que soit son étiologie...

ADVERSE EVENT REPORT; AER

Pharmacovigilance

* an AER becomes an ADR when a drug is suspected and the 'event' becomes a 'reaction'

rapport / notification / déclaration / signalement / annonce (CH) d'évènement indésirable

* l'*événement* devient un *effet* quand on soupçonne un médicament

ADVERSE REACTION

adverse effect

effet indésirable

= événement indésirable soupçonné d'être médicamenteux

* quand il cesse d'être soupçonné, il redevient un événement (médical) indésirable

ADVERSE REACTION RISK FACTOR

facteur favorisant d'un effet indésirable

* il peut être :

a) *lié au patient*, tel un antécédent d'EIM au même produit ou à un produit de la même classe, une insuffisance rénale, une allergie à plusieurs produits, une comédication source d'*interaction*

b) *lié au produit*, telle la posologie (dose unitaire, dose quotidienne, voie, excipient, malfaçon...)

« L'ostéonécrose de la mâchoire par diphosphonate est beaucoup plus fréquente si le patient subit une extraction dentaire, s'il a

⁷ <http://www.who-umc.org/graphics/25301.pdf>

un cancer affectant les os (deux facteurs *liés au patient*), ou si le produit est administré par voie intraveineuse (un facteur *lié au produit*) »⁸

ADVERSE SIDE EFFECT

effet indésirable médicamenteux latéral / secondaire

AGE-MATCHED PATIENTS

Essais

patients appariés selon l'âge / en fonction de l'âge

AGE-STANDARDIZED MORTALITY RATES

Epidémiologie

taux de mortalité normalisés selon l'âge

AGGREGATED ADR CASE REPORTS

signalements d'EIM regroupés; déclarations / notifications regroupées de pharmacovigilance

AGRANULOCYTOSIS

Hématovigilance

= a usually symptomatic (fever, severe asthenia, oral or perineal ulcers), acute, severe, isolated neutropenia affecting the white blood cell granulocyte line, with three hematological criteria:

- a) poly-morphonuclear neutrophil count dropping below 500 000/L ($0.5 \times 10^9/L$)
- b) no anemia : hemoglobin remaining $>100g/L$;
- c) no thrombocytopenia : platelet count remaining at > 100 million/ L^9

* This laboratory sign is often an ADR, especially during oncotherapy, rather than a pathologic event

agranulocytose

= cytopénie affectant la lignée blanche granuleuse et souvent d'origine médicamenteuse notamment en chimiothérapie. Elle est plus grave qu'une simple *neutropénie*

* Il y a 3 critères biologiques de cette neutropénie aiguë, sévère et isolée, accompagnée de fièvre, ou d'infection orale ou péri-anale :

- a) compte des polynucléaires neutrophiles inférieur à 500 000/L [$0,5 \times 10^9/L$];
- b) sans anémie (l'hémoglobine $> 100g/L$);
- c) sans thrombopénie (comptage plaquettaire $> 100 M/L$)

ALL THINGS BEING EQUAL

all else being equal

Mesures de contrôle

toute choses égales d'allieurs; à égalité des tiers facteurs

ALL-CAUSE MORTALITY

total mortality

mortalité de toute cause / toutes causes confondues / totale / générale

ALT / AP RATIO Hépatovigilance – Spécificité sémiologique

alanine-amino-transferase / alkaline phosphatase ratio

ratio ALT / PA

* En hépatovigilance, quand le ratio alanine aminotransférase / phosphatase alcaline dépasse 5, la lésion peut être considérée

⁸ Audrey Gering. *Thérapie* 2007;6(1):49-54

⁹ CIOIMS. *PEDS* 1992;1 :1911 – Bénichou. *Int J Clin Pharmacol Ther Tox* 1991;29 :75

cytolytique; si le ratio est < 2, l'atteinte peut être considérée *cholestatique*; entre 2 et 5, elle est dite *mixte*. L'AST (aspartate aminotransférase) peut remplacer l'ALT dans ce calcul quand l'activité sérique de l'ALT n'est pas disponible¹⁰

ANALYSABLE PATIENT LEVEL DATA

Dossier d'évaluation clinique

= the raw data collected on each patient at each doctor visit. Patient level analysable data are in databases that allow analysis by computer programs and statistical tests. More reliable results are obtained by meta-analysts when they are given access, instead of relying only on aggregate data

données recueillies au niveau individuel et analysables; données brutes analysables

ANECDOTE

Pharmacovigilance

anecdote

* Terme le plus souvent utilisé pour désigner une observation clinique d'EIM qui est isolée, et trop peu valide pour être imputable (niveau 0 = ininterprétable) ou valide mais faiblement imputable (niveau 1 = improbable ou niveau 2 = possible). La faible imputabilité peut découler de la prépondérance de facteurs de confusion (comédications ou comorbidités) ou d'une informativité insuffisante (assez fréquente)

* A distinguer d'un *EIM orphelin* dont la notification peut demeurer isolée tout en étant valide et d'imputabilité probable (niveau 3) ou très probable (niveau 4)

ANECDOTES AS EVIDENCE

Épistémologie

« There is no more pejorative phrase in modern industrial biomedicine than '*anecdotal evidence*'. Anecdotes are denigrated, while randomized clinical trials are glorified. Outside this rarified world, however, we rely on anecdotes for much of our understanding of the world around us »¹¹

« Take a doctor and an airplane pilot. Both report on adverse events. When a pilot reports a near miss or a problem, he is believed – things change on the basis of his report. When a doctor reports on a near miss or a problem, this is regarded as an *anecdote* and is discarded. Nobody pays heed to what the doctor says because clinical trials have persuaded everyone that you cannot believe the evidence of patients or doctors eyes »¹²

« Evidence-based medicine tends to emphasize RCTs as a gold standard. Such absolute requirements, however, are unknown in any scientific discipline. As in a court of law, science admits whatever evidence is relevant »¹³

* Denigration of spontaneous reporting is unjustified in pharmacovigilance

anecdotes comme éléments de preuve

* en pharmacovigilance, des séries d'observations cliniques d'EIM à forte informativité et à forte imputabilité - dont chacune prise individuellement ne constitue aux yeux de certains qu'une anecdote - peuvent constituer des éléments de preuve parfois aussi convaincants que des essais cliniques sinon plus, et constituent souvent une preuve assez forte pour faire retirer du marché un produit suspect

* Le dénigrement de la notification spontanée est injustifié. Les détracteurs de la pharmacovigilance utilisent le terme *anecdote*, à tort et de façon péjorative, pour désigner avec dénigrement les observations cliniques isolées, notifiées ou publiées – même celles qui sont convaincantes – quand elles risquent de ternir un tant soit peu l'image d'innocuité de leurs produits les plus rentables

ANTIDOTE RESPONSE : A DIAGNOSTIC CRITERIA

Critère d'imputation - Toxicovigilance

réponse à un antidote : un critère diagnostique

* En imputation, la disparition d'un EIM dans le temps prévu par l'effet d'un antidote sur la cinétique d'un produit suspect *surdosé*

¹⁰ Danan. *Gastroenterol Clin Biol* 1993; 17: H18 – Bénichou. *Guide pratique de pharmacovigilance* 1996: 5

¹¹ Warren Bell, 2013

¹² David Healy, 18.2.2013 at <http://davidhealy.org/blog/>

¹³ Feinman et al, *Nutrition*, 2014, at <http://www.nutritionjrnl.com/article/S0899-9007%2814%2900332-3/pdf>

constitue un *critère diagnostique* de type à la fois *sémiologique* (succès/échec) et, en cas de succès rapide, de type *chronologique* (délai de disparition). Bien que les exemples suivants concernent des antagonistes pharmacologiques, on les utilise dans les Centres antipoison au même titre que les antidotes aux produits chimiques non médicamenteux

a) Le flumazénil (Romazicon™) : Cet antagoniste aux benzodiazépines aide à l'imputation lorsqu'un patient toxicomane ou suicidaire arrive en coma aux urgences sans diagnostic étiologique évident. Un coma ou une dépression respiratoire rapidement corrigé par le flumazénil argumente en faveur d'une intoxication par *benzodiazépine*. Si une seule benzodiazépine fut surconsommée, la réponse positive devient un argument spécifique au produit suspect

b) Le naloxone (Narcan™): Cet antagoniste aux opiacés aide à l'imputation lorsqu'un patient toxicomane ou suicidaire arrive en coma aux urgences sans diagnostic étiologique évident. Un coma ou une dépression respiratoire rapidement corrigé par le naloxone argumente en faveur d'une intoxication aux *narcotiques*. Si un seul narcotique a été surconsommé, la réponse positive devient un argument spécifique au produit suspect

APPLIED CLINICAL RESEARCH

Essais à visée pragmatique

recherche clinique appliquée

APPLIED PHARMACOVIGILANCE

Pharmacovigilance

special pharmacovigilance

pharmacovigilance appliquée

1) AUX PRODUITS :

a) catégories : médicaments, dispositifs, vaccins, produits sanguins, biomédicaments, chimiothérapies, radiations, etc. d'où la pharmacovigilance, la matériovigilance, la vaccinovigilance, l'hémovigilance ...

b) classes : anticoagulants, corticoïdes ...

c) produits : pratiquement tous, si ce ne sont pas des pseudo-placebos...

2) AUX ÉVÈNEMENTS :

a) types d'EIM et de pathologies induites : les allergies, les éruptions, les démences, les hépatites, les neutropénies...

b) types de systèmes atteints : immunitaire, cutané, nerveux, hépatique, sanguin, etc. d'où l'allergovigilance, la dermatovigilance, l'hépatovigilance, la néphrovigilance, l'hématovigilance...

3) AUX PATIENTS :

a) périodes de la vie : d'où la tératovigilance, la gérontovigilance...

b) situations physiologiques : grossesse; allaitement; genre; poids; fonction rénale, hépatique; post-chirurgie; polymorphisme enzymatique...

c) indications : cancer, dépression, hypertension, arthrite, sida, infection, diabète...

N.d.T. on dit aussi pharmacovigilance *spéciale*, par opposition à pharmacovigilance *générale*

ASCERTAINEMENT OF ADRs IN CLINICAL TRIALS

Pharmacovigilance expérimentale – Déflation des EIM

« Experience of drug assessment suggests that below frequencies of, at best, 1-2% of exposed patients, clinical trials fail to identify drug side-effects with a minimum of reliability »

* clinical trials are under-powered to detect rare ADRs and over-powered to detect trivial benefits that suffice to obtain a marketing authorization

* underdetection and *deflation* of ADRs is rampant in sponsored trials

« Available toxicity information from clinical trials of finasteride (Proscar™, Propecia™) in men with androgenic alopecia (AGA) is very limited, is of poor quality, and seems to be systematically biased. In a cohort of men prescribed finasteride for routine treatment of AGA, most would have been excluded from the pivotal studies that supported FDA approval for AGA. Published

reports of clinical trials provide insufficient information to establish the safety profile for finasteride in the treatment of AGA...

Of 34 clinical trials, none had adequate safety reporting, 19 were partially adequate, 12 were inadequate, and 3 reported no adverse events. Funnel plots were asymmetric with a bias toward lower odds ratio for sexual adverse effects, suggesting systematic *underdetection*. No reports assessed adequacy of blinding, 18 (53%) disclosed conflicts of interest, and 19 (56%) received funding from the manufacturer »¹⁴

détection / vérification des EIM dans les essais cliniques

* encore faut-il les mesurer, par questionnaire ouvert ou orienté, par analyses paracliniques ; et aussi les coder (dictionnaire MedDRA) sans distorsion. Sans audit, on ne peut s'assurer de l'intégrité des gestionnaires des données de pharmacovigilance dans les essais financés par les fabricants ; et les agences du médicament ne conduisent pas de tels audits. Le loup surveille la bergerie

* la *déflation* des effets indésirables caractérise les essais qui concluent systématiquement que le médicament testé est 'bien toléré' alors que les EIM n'ont pas été recherchés ou mesurés, ou encore minimisés par une présentation statistique trompeuse ou une manipulation terminologique, ou encore par la sélection de participants peu à risque d'effets nocifs. La déflation complémente la *conflation* des bienfaits

ASPIRATION

fausse route

* quand l'aliment s'introduit dans la trachée au lieu de l'œsophage, la mort peut s'en suivre. Peut survenir surtout en gériatrie par l'exposition à certains médicaments, ou encore après une anesthésie

ASSUMPTION

Analyse critique

contention ; claim

supposition ; présupposé ; prérequis ; hypothèse (supposée) ; prétention

AT ENTRY

Essais

à l'inclusion

ATTACK RATE

Statistique

force of morbidity

risque instantané

ATTRIBUTABLE FRACTION OF RISK IN THE EXPOSED

Épidémiologie - Statistique

fraction attribuable du risque chez les exposés

ATTRIBUTABLE RISK

Épidémiologie – Validité externe – Interprétation pragmatique

(absolute) risk difference

« *Difference* between the risk in an exposed population (*absolute risk*) and the risk in an unexposed population (*reference risk*).

Also referred to as *Excess risk*. Attributable risk is the result of an *absolute* comparison between outcome frequency measurements, such as incidence » according to UMC/WHO¹⁵

« The *difference* in size of risk between two groups. For example, if one group has a 15% risk of contracting a particular disease, and the other has a 10% risk of getting the disease, the risk difference is 5 percentage points. Also called: Absolute risk

¹⁴ Belknap et al. *JAMA Dermatol.* 1.4.2015 - doi:10.1001/jamadermatol.2015.36 – full at <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=2212246>

¹⁵ <http://www.who-umc.org/graphics/27400.pdf>

difference » according to the Cochrane¹⁶

risque attribuable ; différence absolue du risque ; différence du risque absolu

* il peut s'agir d'une différence :

a) positive – augmentation absolue de risque, pour rapporter les effets indésirables, ou

b) négative – réduction absolue de risque, pour exprimer l'efficacité, le bénéfice, les effets désirables d'une intervention ou exposition

ATTRITION BIAS *Analyse critique – Essais*

* patients lost to follow-up, compliance flaws, lost measurements, all introduce incomplete outcome data, and reduce both the *internal and external validity*

biais d'attrition

= Source d'erreur dans l'analyse des résultats, résultant de différences entre l'effectif des groupes initiaux et des groupes finaux ; cette différence est liée à des sorties d'essai, ce qui évidemment interrompt les mesures, survenues avant la fin de l'essai, par abandon pour raisons personnelles, décès, déménagement, maladie grave intercurrente, retrait de consentement, perte de vue (motif inconnu). La population analysée dans chaque groupe n'est plus celle qui fut incluse au début, ce qui affaiblit la validité interne en brisant l'effet égalisateur de la randomisation ; le motif peut différer entre chaque groupe et doit être rapporté.

* Ce biais introduit un facteur de *confusion* puisque la sortie d'essai peut être liée aux effets désirables (efficacité) ou indésirables (intolérance) dans le groupe traité ou à l'amélioration ou aggravation naturelles de la maladie traitée chez les témoins. On doit déterminer à la fois les valeurs initiales des données chez les abandons, ainsi que le motif d'abandon s'il est médical

* Ce biais impose une analyse statistique par intention (pour la validité externe). Les techniques statistiques dites d'ajustement, comme le report de la dernière observation, ne parviennent jamais à compenser entièrement les taux d'attrition importants et peuvent elles-mêmes introduire un biais. L'abandon pour EIM devient un critère d'évaluation post-hoc dans l'analyse pragmatique.

AUTOMATED HEALTH CLAIMS DATA

Pharmacoépidémiologie

données informatisées (de demandes) de remboursement de soins de santé

AVOIDABLE ADVERSE DRUG REACTION

Pharmacovigilance

effet indésirable médicamenteux évitable; EIM évitable

* On distingue ceux qui résultent soit :

a) d'une *erreur médicamenteuse*, comprenant les erreurs de fabrication, de rédaction ou transcription d'ordonnance, de dispensation, d'administration ou d'observance concernant un produit médicalement requis; ou

b) d'une *erreur de prescription*, relevant de la mauvaise décision de prescrire tel produit à telle dose, par telle voie, pour telle durée, à tel patient, à tel moment

BACKGROUND INCIDENCE

baseline incidence / risk

incidence de référence / de base; risque de référence / de base

* en essais cliniques, c'est le risque du groupe témoin. Noter que dans cette situation, c'est aussi le risque sous l'effet placebo inhérent aux conditions expérimentales, pas nécessairement identique au risque en situation clinique ordinaire

BACKGROUND NOISE

Épidémiologie

bruit de fond

= incidence élevée d'un évènement indésirable dans une population donnée dont un échantillon participe à un essai clinique

¹⁶ <http://www.cochrane.org/glossary/5#term85>

* quand le risque de base d'un critère d'évaluation est déjà élevé dans une population étudiée, il est plus difficile d'attribuer un lien de causalité à un facteur de risque ou à un traitement que l'on soupçonne d'être un déterminant...

C'est ainsi que pour attribuer des infarctus au Vioxx™ (rofecoxib) il fallut recourir aux études structurées et non à la seule notification spontanée, la coronaropathie étant relativement fréquente dans la population des arthritiques consommateurs d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), vu leur âge. Il fallut aussi recourir à la pharmacoépidémiologie, en interrogeant des bases de fichiers médico administratifs pour croiser 'infarctus' et 'rofecoxib' de façon prospective (cohorte) et rétrospective (cas-témoin)

BAR GRAPH

« Bar graphs are designed for *categorical* variables; yet they are commonly used to present *continuous* data in laboratory research, animal studies, and human studies with small sample sizes. Bar and line graphs of continuous data are “visual tables” that typically show the mean and standard error (SE) or standard deviation (SD). This is problematic »¹⁷

graphique à barres

BASELINE DATA

Essais

données à l'inclusion

BASELINE OUTCOME RISK

Pronostic naturel - Épidémiologie

= individual's risk of bad outcomes in the absence of treatment

risque de base; fréquence naturelle; pronostic sans traitement

* on utilise souvent le risque d'un groupe témoin – le plus souvent sous placebo - dans un essai clinique contrôlé parce que les données sont facilement disponibles, mais elles sont modifiées par les conditions expérimentales et les critères de sélection. On utilise aussi les bases de données médico-administratives quand l'évolution d'une situation clinique implique une activité enregistrée (consultation médicale, hospitalisation, achat en pharmacie, documentation d'un décès...)

BASELINE RISK

Statistique – Essais

risque à l'inclusion

BASIC CLINICAL RESEARCH

Épistémologie

* such as physiology, physiopathology, pharmacology dynamics and kinetics, studied by proof-of-concept trials

* not to be confused with laboratory or 'bench' research as in the expression 'From bench to bedside'

recherche clinique fondamentale

= à visée *explicative*, pour augmenter la *connaissance*, par opposition à visée *pragmatique* pour aider à la prise de *décision*

BASIC RESEARCH

Savoir - Connaissance

fundamental / explanatory research

* Such as decoding the biology behind lupus, rheumatoid arthritis, type 2 diabetes and Alzheimer's disease. Mostly pre-clinical and partly clinical

recherche fondamentale / explicative

* en médecine elle vise à expliquer les mécanismes et trouver les causes des maladies, avant de passer aux études pragmatiques qui sous-tendent les décisions cliniques

BAYESIAN ADR CAUSALITY ASSESSMENT GUIDE (USA, CA) – (Sujet de deux articles)

Pharmacovigilance – Pharmacoépidémiologie – Statistiques

* Two articles presenting a bayesian statistical approach to the causality assessment of ADRs in single patients. For pharmacoepidemiologists and clinical epidemiologists

¹⁷ Weissgerber et al. <http://www.plosbiology.org/article/doi/10.1371/journal.pbio.1002128&representation=PDF>

Guide d'imputation bayésienne d'EIM (Traduction libre du sujet de deux articles)

* Les deux articles ci-dessous présentent l'approche bayésienne à l'imputation des EIM. Cette approche – supérieure aux différents questionnaires proposés et au jugement clinique mais inapplicable en pharmacovigilance courante - conserve sa valeur pédagogique, par exemple en préparant la publication d'un cas-signal ou d'une première série de cas. Ce qui la rend trop laborieuse est le temps requis par la recherche documentaire :

An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions. I. Background, description, and instructions for use.

KRAMER MS et al. *JAMA* 1979 ; 242 : 623-631

An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions. II: Demonstration of reproducibility and validity.

HUTCHINSON TA et al. *JAMA*, 1979 ; 242: 633-638

BEFORE-AND-AFTER STUDY DESIGN

plan d'étude avant et après

BENCH RESEARCH

Savoir

preclinical / laboratory research

"From bench to bedside" refers not only to clinical research but also to therapeutic use

See also BASIC RESEARCH and CLINICAL TRANSLATION

recherche en laboratoire / préclinique

* par opposition à recherche *clinique* chez l'humain

NdT: l'expression "Du laboratoire au lit du malade" ne réfère pas à la recherche clinique seulement, mais à l'utilisation thérapeutique

BENCHMARK

1. *n*

référence; seuil; repère; norme

2. *v*

évaluer

BENEFIT-RISK RATIO

Statistique - Mesure d'effectivité

benefit-risk margin

= rate of main favorable outcome over rate of main adverse effect

« Rotavirus vaccination could cause about 50 additional intussusception cases [the adverse reaction] in the USA each year while preventing more than 50 000 hospitalizations [the beneficial effect] each year from rotavirus disease¹⁸ », for a benefit-risk ratio of 1000 / 1

balance / marge bénéfico-risques

= taux de l'effet bénéfique principal divisé par le taux du principal effet indésirable

* La vaccination contre le rotavirus pourrait causer environ 50 cas additionnels d'intussusception [occlusion intestinale] par année aux ÉU tout en prévenant plus de 50 000 hospitalisations [pour complications respiratoires], menant à une balance bénéfice-risque de 1000 / 1

BIAS

Statistique – Essais cliniques

= systematic error source

biais

= source d'erreur *systématique* dans une analyse statistique et par extension, dans l'analyse d'un essai. Par opposition au *hasard*, source d'erreur *aléatoire*

¹⁸ www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6041a5.htm

* Ces sources sont nombreuses dans un essai clinique, et davantage dans une enquête observationnelle. Ces sources sont dangereusement plus nombreuses quand on étudie le médicament du fabricant qui finance l'étude. Les biais peuvent affecter la question posée, la conception d'un essai, son exécution, son analyse statistique, son interprétation, sa présentation et sa diffusion. On connaît :

* Les biais de sélection / d'inclusion / d'admission, quand l'échantillon admis dans l'essai et assigné par tirage au sort est non représentatif de la population des patients qui seront traités sur le terrain et à laquelle les résultats seront extrapolés. Ce biais affaiblit la validité externe, mais pas la validité interne.

* Les biais de confusion ou facteurs confondants

* Les biais d'information / d'observation, pouvant porter tant sur les effets désirés (critères d'évaluation non valides, rupture de l'insu...), ce qui affaiblit la validité interne quand l'essai est positif, que sur les effets indésirables (recueil limité à quelques événements, faible puissance statistique, absence de questionnaire ouvert...), ce qui affaiblit la validité externe quand le produit donne l'impression d'être sécuritaire

BIASED EVIDENCE

Savoir biaisé

«The monopoly that the drug industry has, in evaluating its own products, and the secrecy surrounding this process, leads to *biased evidence* that is currently only rarely questioned by independent studies¹⁹ »

données trompeuses

BIASED REPORTING OF ADVERSE EVENTS

Pharmacovigilance

reportage partiel / tendancieux; compte rendu biaisé ; reddition de compte défectueuse des événements indésirables

BIG DATA

Données secondaires - Épidémiologie

= large administrative claims, electronic health records and/or genetic databases, used by academics, regulators, insurers and health product manufacturers, for carrying out population-based epidemiological research

* routinely collected health data were not intended for research and carry their lot of biases ; doctors code and register diagnoses, outcomes, test and interventions to get paid, so do hospitals, clinics and pharmacies

mégadonnées

BINARY DATA

Statistique

Voir DICHOTOMOUS DATA

BIOLOGICAL PLAUSIBILITY

Pharmacovigilance - Imputation

plausibilité biologique

* une condition nécessaire à la suspicion d'un produit dans l'imputation d'un effet indésirable

BIOLOGICAL VS. CLINICAL ADRs

EIM biologiques contre cliniques

* Dans l'essai ALLHAT sur les antiypertenseurs le groupe sous thiazide a présenté des élévations mineures de la potassémie et de la glycémie et une augmentation légère des abandons de traitement à cause de ces changements biologiques, mais le groupe sous IEAC a présenté plus d'abandons pour raison d'effets indésirables cliniques que le groupe sous thiazide, et l'observance au bout de 5 ans était supérieure sous thiazide²⁰

* Dans l'évaluation de la sécurité, il faut donner priorité aux critères indésirables cliniques (MdeC classe #12) et les abandons de

¹⁹ JP Vandenbroocke. *BMJ* 2005 en ligne sur bmj.com/cgi/eletters/331/7529/1350

²⁰ <http://www.npsradar.org.au/site.php?page=1&content=/npsradar/content/allhat.html>

traitement par EIM font partie de l'évaluation de la sécurité (MdeC classe #14)

BIOVIGILANCE

Vigilance

biovigilance (FR)

= Surveillance et prévention des risques liés à l'utilisation d'éléments et produits issus du corps humain tels les organes, les tissus, les cellules et le lait maternel, et utilisés à des fins thérapeutiques. Cette activité de veille sanitaire repose principalement sur le signalement et la déclaration des incidents et des effets indésirables liés ou susceptibles d'être liés aux produits et activités relevant de la *biovigilance*...

En principe chaque établissement de santé qui utilise ces produits devrait avoir un correspondant de *biovigilance* formé en la matière et habilité à signaler les problèmes et participer aux alertes

BLACK TRIANGLE PRODUCT (EU - ▼)

Pharmacovigilance

« A *Black Triangle* is assigned to a product if the drug is an active substance (drug, vaccine, biologic) which has been *newly licensed* for use in the UK. However, a product containing previously licensed active substances may also be monitored and assigned Black Triangle status if it meets one or more of the following criteria:

- a) it contains a new substance, a new combination of active substances, a new formulation
- b) administration of the drug via a new route of administration or drug delivery system
- c) a significant new indication which may alter the established risk/benefit profile of that drug
- d) an established medicine which is to be used in a new patient population (new indication, pediatrics) »²¹

« The *European Medicines Agency* (EMA, 2013) has rolled out its list of drugs that soon will bear the '*black triangle*.' The labeling logo is designed to encourage doctors and patients to report side effects, as part of a new effort to more closely monitor drug safety. The list of 100-plus products includes all new drugs and biologics approved since January 2011. Under new pharmacovigilance legislation in Europe, drugmakers will be required to add the inverted black triangle to these drugs' labels...

EMA says currently marketed products must bear the triangle by year's end, while drugs approved after September 1 in 2013 have to roll out with the new labeling... »²²

* A list of drugs under intensive surveillance is also called a *black-triangle list*

spécialité / produit sous surveillance (supplémentaire / renforcée)

« A partir du 25.4.2013, une liste européenne de médicaments sous surveillance renforcée est publiée tous les mois par l'Ema. Elle s'inscrit dans le cadre des nouvelles dispositions communautaires relatives à la sécurité des médicaments (législation en matière de pharmacovigilance), entrées en vigueur en 2012. Tous les médicaments sont surveillés dès leur mise sur le marché. Leur inscription sur cette liste signifie qu'ils sont surveillés de manière plus étroite que les autres...

* En France les autorités avaient placé 77 médicaments en surveillance renforcée en 2011, selon Debré & Even dans leur Rapport commandé

BLIND ASSESSMENT

Mesure de contrôle – Essais

= evaluation of an outcome made without the evaluator knowing which results are from the test under study and which are from the control²³

évaluation / mesure en insu; évaluation / mesure faite à l'aveugle emprunt

²¹ Site

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Reportingsafetyproblems/Reportingsuspectedadversedrugreactions/Healthcareprofessionalreporting/BlackTriangleScheme/index.htm#12>

²² http://www.fiercepharma.com/story/european-regulators-tag-100-plus-drugs-black-triangle/2013-04-25?utm_medium=nl&utm_source=internal

²³ <http://www.ebm.med.ualberta.ca/Glossary.html#Bias>

BLIND CONDUCT OF TRIAL

réalisation d'essai en insu / à l'aveugle / en aveugle

BLINDED ALLOCATION

Voir CONCEALMENT OF ALLOCATION

BLINDED ALLOCATION

assignation dissimulée

BLINDED MEASURER

évaluateur ignorant de l'assignation / mis à l'aveugle de l'allocation *double emprunt*

BLINDED STUDY

masked study

étude en insu / à l'aveugle *emprunt* / en aveugle *emprunt*

BLINDING OF MEASURERS

– Essais

insu / mise en insu des évaluateurs; ignorance / mise au secret de l'assignation des évaluateurs

= l'ignorance de l'assignation de la part des personnes qui mesurent les effets du traitement, notamment les critères de jugement principaux et secondaires

* Le patient est lui-même un évaluateur pour les symptômes; le personnel de recherche mesure et interprète les symptômes et les signes physiques, pose des questions systématiques et interprète les réponses, etc. ; même si la mesure des variables biologiques (taux sanguins...) est automatisée, certaines mesures requièrent une interprétation (imageries de toutes sortes...)

BLINDING OF OUTCOME ASSESSMENT

insu de l'évaluation des critères de jugement

BLINDING PROCEDURES

Essais

procédures de dissimulation / de mise à l'aveugle *emprunt* / de mise en insu

BLINDING, ASSESSOR

= those measuring the key outcome measure are unaware of group status

insu de l'évaluateur

* l'évaluateur peut être :

- a) le patient (pour les symptômes),
- b) le personnel soignant (pour les signes, les questionnaires, les mesures cliniques)
- c) un non soignant (imagerie, résultats biologiques, pathologie)

BLINDING, PROTECTION OF

protection du secret; préservation de l'insu

BLINDNESS MAINTENANCE

Essais – Mesure de contrôle

« Maintenance of blindness of allocation sequence / of randomization sequence is essential for *internal validity* (level of proof) »

tenue au secret

« La tenue au secret de la séquence d'assignation²⁴ » est essentielle à la validité interne

BLOBBOGRAM

See FOREST PLOT

²⁴ Othmar Keel, page 123

BLOOD PRODUCTS SURVEILLANCE NEWSLETTER

Hémovigilance

bulletin d'hémovigilance

BOGUS CONCLUSIONS

Analyse critique

phoney / counterfeit conclusions

conclusions contrefaites

BOOTSTRAP

Statistiques

ré-échantillonnage

BREAKING OUT OF NUMBERS

breaking down of numbers

ventilation des chiffres

BRITISH ADVERSE DRUG REACTION DATABASE

Pharmacovigilance nationale

British drug safety database; British national pharmacovigilance database; MHRA Drug Analysis Print

* Its user-friendly accessible portion, maintained by the *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* is named *ADR online Information Tracking Drug Analysis Print*²⁵

base de pharmacovigilance britannique

* Il s'agit d'une compilation assez bien mise à jour du nombre de chaque EIM déclaré spontanément au RU et classé selon les catégories du dictionnaire médical MedDRA

BULLSHIT DISGUISED AS STATISTICS

conneries déguisées en statistiques

« On dit des conneries, mais on les dit en statistiques, on les dit en math, alors personne n'y comprend rien », écrivait Molière dans *Le malade imaginaire*

BUNGLED CLINICAL EVALUATION

botched clinical evaluation

* of a drug under development, prior to the marketing authorization – Means that it was conducted hastily and carelessly

évaluation clinique bâclée

« L'évaluation clinique pré-AMM du Gardasil™ a été bâclée »

* Bâcler veut dire exécuter à la hâte et sans soin

BURDENSOME ADR PROFILE *Pharmacovigilance*

profil d'effets indésirables chargé / lourd

CALENDAR OF STUDY VISITS - *Essais*

calendrier des visites de l'étude

CALL SIGN *Pharmacovigilance*

signe d'appel

= manifestation précoce d'un effet indésirable médicamenteux (EIM)

CALLING TO REPORTING *Pharmacovigilance - Organisation*

prompted / intensified reporting

²⁵ <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Howwemonitorthesafetyofproducts/Medicines/%20TheYellowCardScheme/YellowCarddata/Druganalysisprints/index.htm>

appel à signalement / à notification

= message incitant les professionnels de santé à la notification d'un nouvel évènement indésirable suspecté d'être médicamenteux, alias EIM

* cette action fait partie d'une *enquête de pharmacovigilance* déclenchée par un *signal*. C'est l'une des missions d'un *centre de pharmacovigilance* - Cet appel à notification doit s'accompagner d'un retour rapide (*quick feedback*) d'informations vers les soignants²⁶

CANADA VIGILANCE PROGRAM (CA) Pharmacovigilance nationale

* a division of Health Canada²⁷

« In the last 48 years (since 1965), there have only been 320,172 adverse drug events reported to Health Canada. Comparatively, in the United States, about 10 times as many reports were submitted to the FDA in the last 3.5 years alone (2,754,217 between Jan 2009 and June 2012) and close to 20% more in just the last 9.5 years (5,486,695 between January 2003 and June 2012). Many Canadians have reported ADRs to the FDA and not Health Canada, making it clear that the FDA often has a better understanding of how Canadians are reacting to prescription drugs than Health Canada does ! »

programme canadien de pharmacovigilance

CANADA'S FOOD & DRUGS ACT : UNDER THE INFLUENCE *Santé-Canada – Captation réglementaire – Collusion législative et politique*

« Of particular concern are Health Canada's proposals (in 2004) to:

- a) abandon the Precautionary Principle to a narrow risk-benefit regime
- b) shift the burden of proof from industry to the public – products are presumed safe unless harm is proven
- c) speed up drug approvals
- d) allow direct-to-consumer advertising of prescription drugs

Societies need both commercial and guardian functions. But these two types of work are contradictory and are prone to corruption if they stray across either their moral or functional barriers. **When the governments in Canada mix trade and industry objectives - like de-regulation, self-regulation and privatization - into health protection functions, people are killed.**

ADRs are the painful lessons from the tainted blood disaster ... The purpose of health protection legislation is to safeguard health and safety, not trade and investment. Government can't regulate to protect health and the environment – as the laws of Canada currently require - if it is **in bed with the industries it regulates ...**

A health and safety regulatory agency that puts industry self-regulation for profit ('smart regulation') ahead of protecting public health is **not moral, wise, or legal** », says an open letter to the Canadian Primer Minister in 2004, signatores include David Healy (UK), Joel Lexchin, Barbara Mintzes, Nancy Olivieri, David Suzuki, Margaret Atwood, Christophe Kopp (FR), Jean-Louis Montastruc (FR) and other renowned health critics and / or Canadians, on behalf of the *Canadian Health Coalition ...*²⁸
Several recommendations were made:

- a) Adopt the **Precautionary Principle** as the basis for a broad, transparent, and independent assessment of risk to protect those least able to defend themselves from health hazards – especially children and future generations.
- b) Terminate the 'Health Protection Legislative Renewal' and uphold the '**duty of care**' in the current *Food & Drugs Act*.
- c) Restore the **burden of proof on industry** to demonstrate the safety of their product or technology before regulatory approval is granted.
- d) Allow **full public access** to the information upon which federal regulators base approval of a product or technology.
- e) Strictly enforce the **ban on direct to consumer advertising** of prescription drugs.
- f) Terminate all **partnerships and promotional activities** so regulatory agencies regulate only in the public interest and not in the

²⁶ *Prescrire* 2006 ;26(269) :110

²⁷ <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/vigilance-eng.php>

²⁸ http://www.kospublishing.com/images/open_letter_martin_JAN_10.pdf

interests of the regulated »²⁹

la Loi sur les aliments et drogues du Canada sous influence

CANADIAN ADVERSE REACTIONS NEWSLETTER (CA) Bulletin national de pharmacovigilance

= quarterly publication alerting health professionals to potential signals detected through the review of case reports submitted to Health Canada through its Canada Vigilance Program

* To receive the Newsletter and health product advisories free by email, subscribe to the *MedEffect*[™] e-Notice at

www.health.gc.ca/medeffect

Bulletin canadien des effets indésirables Pharmacovigilance

= bulletin trimestriel qui prévient les professionnels de la santé des signaux potentiels qu'a pu révéler l'étude des notifications présentées à Santé Canada dans le cadre de son programme *Canada Vigilance*

* pour recevoir le bulletin et les avis sur les produits de santé, gratuitement par courriel, abonnez-vous à l'Avis électronique MedEffect[™] à www.sante.gc.ca/medeffet

CARCINOGENESIS

carcinogénèse ; cancérologie

= processus pathologique conduisant à la formation d'un cancer (Olfq)

* Les études de carcinogénicité portent sur la capacité de produire ou favoriser le cancer chez l'animal ou l'humain

CARDIAC ARRHYTHMIA SUPPRESSION TRIAL; CAST Critère de substitution invalide – EIM paradoxal – Financement public

* This drug safety catastrophe was revealed by a publicly funded clinical trial : *Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction*

« Use of flecainide [and encainide] to reduce the number of irregular heart beats, for some people also raised their risk of an early death, killing tens of thousands just decades ago »³⁰

« More Americans died from anti-arrhythmia drugs [flecainide and encainide] than died in action during the entire Vietnam war. Had some of the early evidence suggesting the drugs were lethal been published, this catastrophe might have been prevented »³¹

“The NIH funded trial has shown that [ill] advice may raise, rather than lower, mortality since more Americans were killed by encainide and flecainide than by the Viet Cong”³²

l'essai dit Cast

* Cet essai au *financement public* révéla une catastrophe de pharmacovigilance d'une ampleur insoupçonnée

* Même en médecine 'dure' et sans promotion abusive, il peut survenir derrière les portes closes des soins intensifs et des cliniques de cardiologie des drames de pharmacovigilance ayant des conséquences sur la santé publique. On connaît mieux le thalidomide, le diéthylstilbestrol (DES), le clioquinol (EnteroVioform[™]), le Vioxx[™], le Mediator[™].... Mais on connaît peu une classe d'anti-arythmiques qui a tué des dizaines de milliers de coronariens étatsuniens

* Des signaux importants provenant des essais cliniques effectués avant l'AMM auraient été observés mais non publiés :

« En 1993, un Dr Cowley et ses collègues ont souligné comment une étude non publiée, réalisée 13 ans auparavant, aurait pu 'laisser présager les problèmes futurs'...

Car 9/49 patients étaient morts [NNH = 5,4 patients exposés] parmi ceux auxquels un médicament contre les arythmies (lorcaïnide) avait été administré, contre un seul parmi un nombre semblable sous placebo [risque relatif de 9/1]». ³³ Ces résultats plus qu'inquiétants ne furent pas publiés, propriété intellectuelle du sponsor...

* La vérité sur la classe 1c contre les extrasystoles en post infarctus fut dévoilée grâce à un essai clinique contrôlé contre placebo,

²⁹ <http://healthcoalition.ca/archive/jan28-f-ol.pdf>

³⁰ Ray Moynihan. *BMJ* 2011 op. cit.

³¹ Arndt von Hippel

³² David Sackett. at <http://www.cmaj.ca/content/161/11/1414.full.pdf>

³³ <http://www.jameslindlibrary.org/essays/french/12.html>

comme on en fait pour obtenir l'agrément d'une nouveauté, mais effectué bien après le lancement des produits en cause (donc en Phase IV), et subventionné par les *fonds publics* des *National Institutes of Health* (NIH) des É-U plutôt que par les fabricants.

* Les produits suspects sont deux antiarhythmiques dits de classe 1c, la flecaïnide (Tambocor™, Flécaïne™) et l'encaïnide (Encaid™). La FDA les avait approuvés, malgré :

1) Une mauvaise hypothèse, que voici :

- a) les survivants d'infarctus meurent souvent subitement;
- b) les survivants d'infarctus présentent souvent des extrasystoles;
- c) donc la suppression des extrasystoles *préviendra les morts subites* des coronariens en post-infarctus

Voilà la justification de cet essai, mise de l'avant par le leader d'opinion Morganroth

2) Un mauvais critère d'évaluation : la fréquence des extrasystoles. Ce critère intermédiaire n'était pas un critère de substitution validé.

Dans CAST on utilisa un bon critère d'évaluation, clinique: la mortalité toutes causes confondues

* On découvrit grâce à CAST un EIM paradoxal pro-arythmique léthal: ces produits augmentaient de 2,5 fois le risque relatif d'arrêt cardiaque fatal, le risque attribuable à ces médicaments était estimé à 5,88 par 100 années-patients, ou si vous préférez, un malade en décède sur 17 exposés durant une année (NNH annuel = 17)

* Cela illustre de façon exemplaire que pour déceler un *EIM paradoxal* sur les plans pharmacologique (pro-arythmique plutôt que anti-arythmique) et thérapeutique (léthalité augmentée plutôt que réduite), il peut être indispensable d'avoir recours à un groupe témoin sous placebo dans le cadre d'une expérimentation clinique, car ni la notification spontanée ni les enquêtes observationnelles ne suffisent, et encore moins les opinions personnelles d'experts...

Rarement un critère clinique aussi grave, et de fréquence aussi élevée que la mort subite chez des cardiaques, ne fut l'objet d'un essai thérapeutique comparatif

* La publication princeps datée du 10.8.1989 dans le *NEJM* est devenue un classique du genre.³⁴ *Deadly Medicine*, le livre du journaliste d'enquête Thomas Moore – dont le professionnalisme est reconnu aux É-U – est exceptionnellement bien écrit et bien documenté, destiné à un lectorat élargi³⁵

Voir aussi *DEADLY MEDICINE*³⁶ dans l'annexe CHOIX DE REFERENCES

CAROTID INTIMA-MEDIA THICKNESS; cIMT Critère de substitution invalide

« The association between cIMT progression assessed from two ultrasound scans and cardiovascular risk in the general population remains unproven. No conclusion can be derived for the use of cIMT progression as a surrogate in clinical trials »³⁷
épaisseur de l'intima-média carotidienne

CARRY-OVER Essais -

See RESIDUAL EFFECT

CASE DEFINITION Épidémiologie

définition des cas

CASE MIX Gestion de la santé

casuistique

³⁴ CAST. *NEJM* 1989; 321: 406

³⁵ Thomas J Moore. *Deadly Medicine - Why tens of thousands of heart patients died in America's worst drug disaster*. New York: Simon & Schuster, 1995

³⁶ Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. *NEJM* 1989;321:406-12. 4 and Moore TJ. *Deadly medicine*. NY : Simon and Shuster ; 1995

³⁷ MW Lorenz et al. *Lancet* 2012 ; 379(9831) : 2053 - <http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2812%2960441-3/fulltext?elsca1=ETOC-LANCET&elsca2=email&elsca3=>

CASE MIX GROUP *Gestion de la santé*

diagnosis-related group (USA)

groupe casuistique ; groupe de maladies analogues (CA) ; groupe homogène de malades (FR)**CASE MIX MEASUREMENT***Gestion de la santé***analyse casuistique****CASE NARRATIVE***Pharmacovigilance - Notification***narratif / détails de l'observation (clinique); description / narration des événements**

* Il est inacceptable que les Agences du médicament ne rendent pas publiques en vertu de la loi sur l'accès à l'information – sur simple demande des chercheurs, des victimes ou des journalistes médicaux - les détails des observations cliniques de pharmacovigilance contenues dans leurs bases de données

CASE REPORT*Pharmacovigilance***observation clinique ; compte rendu / présentation d'observation clinique**N.d.T. *Exposé de cas* n'est pas le meilleur équivalent ni *étude de cas***CASE REPORT FILES***Pharmacovigilance***cahiers d'observations cliniques / de rapports individuels de pharmacovigilance****CASE REPORT FORM***Pharmacovigilance***fiche / formulaire de notification / de déclaration (d'EIM) / de signalement****CASE REPORT PROCESSING***Pharmacovigilance***traitement des notifications**

= traitement des notifications d'observations cliniques d'EIM dans un service de pharmacovigilance industriel ou gouvernemental

CASE-CONTROL PAIR**paire sujet-témoin****CASE-CONTROL STUDY** *Épidémiologie*

= A study that compares people with a specific disease or outcome of interest (cases) to people from the same population without that disease or outcome (controls), and which seeks to find associations between the outcome and prior exposure to particular risk factors or treatments...

This design is particularly useful where the outcome is rare and past exposure can be reliably measured

* Case-control studies are usually retrospective (*retrolective* is a better descriptor, according to Alvan Feinstein, a father of clinical pharmacology in the USA), but not always

« The idea is to define a population or cohort, identify the cases and controls in the population, and retrospectively determine which patients in each group were exposed to the risk factor; the case-control study works backward from outcome to exposure³⁸ »

étude cas-témoins

= comparaison d'un groupe atteint d'un trouble (les 'cas' présentant un événement d'intérêt) à un groupe non atteint (les témoins indemnes), quant à leur degré d'exposition à un facteur / déterminant suspect (médicament, produit toxique, intervention, facteur de risque)

³⁸ https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2698336?utm_source=silverchair&utm_medium=email&utm_campaign=article_alert-jama&utm_content=olf&utm_term=082318

* la force de l'exposition est quantifiée par le rapport des cotes (odds ratio, OR) mais l'ampleur du lien statistique (alias signification) n'est pas une preuve suffisante d'un lien causal

* utile quand le trouble est rare, comme dans la pharmacoépidémiologie des EIM rares que les essais cliniques n'ont pas la puissance requise pour les dépister, qui manquent de méthodes appropriées pour être vérifiées, ou qui ont volontairement été oubliés dans les comptes rendus d'essais sponsorisés

* l'analyse statistique estime la fréquence de l'exposition au facteur étudié entre les cas (atteint d'un trouble de santé) et les témoins (non atteints) au-delà des fluctuations liées au hasard. Le *rapport de cotes* (odds ratio) exprime la force du lien; quand le trouble est rare, le rapport de cotes est une bonne approximation du risque relatif, qu'on peut qualifier de risque relatif approché ou approximatif. De nombreux biais sont à contrôler dans ce genre d'étude

CASE-IN-POINT

« The Berlin Declaration 2012 formed following a talk in Berlin on the Tamiflu™ issue. Using the Tamiflu™ story as a *case-in-point*, the petition calls for transparency of data, unbiased reporting of trials, and preventing conflict-of-interest in public health decision making »³⁹

cas de figure

CASE-MIX *Validité externe*

composition de l'échantillonnage

* s'applique à la population d'où sont tirés l'échantillon des patients avant de les assigner à l'un ou l'autre groupe expérimental ; cette population doit se rapprocher de celle qui sera rejointe par le traitement évalué ; l'échantillon doit être *pertinent*

CATEGORICAL DATA

categorical variable

Statistique

* as opposed to *continuous data*

« Data that are classified into 2 or more non-overlapping categories. Race and type of drug (aspirin, paracetamol, etc.) are examples of categorical variables. If there is a natural order to the categories, for example, non-smokers, ex-smokers, light smokers and heavy smokers, the data are known as *ordinal data*. If there are only two categories, the data are *dichotomous data* »

données catégoriques / nominales

CAUSAL RELATIONSHIP

causality (link)

Pharmacovigilance – Imputation

« A relationship between one phenomenon or event (A) and another (B) in which A precedes and causes B. In pharmacovigilance, a medicine causing an adverse reaction » according to WHO⁴⁰

imputabilité ; causalité ; lien de causalité

* noter que l'*imputation* est l'évaluation de l'*imputabilité* et que celle-ci peut s'exprimer par un niveau de confiance qui peut varier de près de 0% à près de 100% et peut évoluer quand on obtient des éléments complémentaires d'information provenant de l'observation clinique (the case) ou de la documentation sur le produit suspect

CAUSALITY ASSESSMENT

Pharmacovigilance – Imputation

attribution of causality / confidence in causal link

= procedure aiming to evaluate confidence in causality, in clinical pharmacoepidemiology; the procedure is applied case by case by using data in reports of suspected ADRs⁴¹

= determination of whether there is a reasonable possibility that the product is etiologically related to the adverse experience in

³⁹ Peter Doshi, communication, 10.3.2013

⁴⁰ <http://www.who-umc.org/graphics/27400.pdf>

⁴¹ Aronson, op. cit.

a given patient

Causality assessment includes : ⁴²

- a) assessment of temporal relationships such as time to onset, time to offset, dechallenge, rechallenge
- b) association with (or lack of association with) underlying diseases including the indication,
- c) exclusion of a more likely cause (an intervention, an exposure, another medication)

d) assessment of *prior knowledge* about

- (1) the suspect product,
- (2) the adverse event and
- (3) the patient

« When it is possible to vary the dose of treatment or stop treatment and rechallenge with a suspect drug, direct observation is just as scientific [as controlled trials] and may be much more informative than a controlled trial »⁴³ but physicians tend to deny causal links not reported by controlled trials or not labeled, when their own patients develop an unexpected serious ADR. A change in attitude is needed

* Causality can also be studied at the populational level, in pharmacoepidemiology, by comparing rates of ADRs in exposed and non-exposed populations

imputation; évaluation de la causalité

= évaluation du degré de confiance que l'on peut avoir dans le lien de causalité entre un produit suspect et un événement indésirable lors d'une observation clinique d'effet indésirable soupçonné d'être médicamenteux (alias EIM). Cette opération mène à l'*imputabilité*, désignant ce degré de confiance à l'échelon *individuel*

* Elle est impérative quand on observe un EIM grave non libellé mais ni les promoteurs industriels ne s'empressent de s'en servir, ni les agences du médicaments; pourtant les deux devraient s'en servir avec empressement quand un signal est important, c.a.d. pourrait porter atteinte à la balance bénéfice-risque si l'alerte était fondée

* La causalité peut aussi être estimée à l'échelon *populationnel* en recherchant une association statistique entre l'exposition au produit suspect et l'événement indésirable en question. Malheureusement les essais cliniques ne sont pas planifiés pour rechercher des EIM, et les explorations (data-mining) de méga-bases administratives, utilisées pour les remboursements, comportent de nombreux biais

* Les méta-analyses d'essais qui affirment que l'absence de différence statistique, entre le taux d'EIM d'un groupe traité et le taux chez les témoins, exclut l'EIM en question, font fausse route, car souvent la puissance statistique n'y est pas pour les EIM rares ou encore parce que les EIM les plus pertinents (et compromettants pour les promoteurs) n'ont tout simplement pas été mesurés, involontairement ou volontairement

CAUSALITY ASSESSMENT AID

Pharmacovigilance – Imputation

aide à l'imputation

CAUSALITY CRITERIA OF AN ADR

Imputation – Pharmacovigilance

critères d'imputation d'une notification d'EIM

- a) temporalité : délai d'apparition, de disparition au déchallenge, de réponse à un traitement correcteur, de réapparition au rechallenge
- b) topographie : réaction / présence au site d'administration, de transit, de métabolisme, d'élimination/excrétion

c) exclusion des causes concomitantes :

- (1) comorbidité, y inclue l'indication pour le produit suspect

⁴² <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Vaccines/ucm074850.htm>

⁴³ David Healy. *Pharmageddon*, page 72

(2) comédication : autres médicaments suspects; médicaments interactifs avec le principal médicament suspect

c) facteurs favorisants liés au produit suspect :

1) documentation préalable: potentiel toxique, dose, mécanisme d'action, fréquence documentée, sémiologie spécifique au produit (ex. dépôt cornéens sous amiodarone), sémiologie presque toujours médicamenteuse (ex. syndrome de Lyell)

2) administration : dose, voie, produit erroné

d) facteur favorisants liés au patient :

1) préchallenge positif ou négatif au produit suspect ou à la même classe pharmacologique

2) allergie, insuffisance rénale, pharmacogénétique (surtout P450 hépatiques), poids corporel, sexe

3) antécédent de l'événement indésirable chez le patient sans le produit suspect

CAUSALITY RELEVANCE OF AN ADR REPORT

Pharmacovigilance – Imputation - Informativité

= relevance of the reported data to causality assessment. Refers to a qualitative element of the *documentation grading*, the *completeness score*

« A *detailed case narrative* can provide crucial information for causality assessment, even if some of the structured data that contribute to a high completeness score are missing. Also, even poorly documented cases can become supportive evidence to a few well documented cases of the same drug–reaction combination »⁴⁴

* It is unacceptable that *detailed case narratives* be considered trade secrets by both the manufacturers and the national pharmacovigilance programs (FDA, EMA, etc.) and be very difficult to obtain by independent drug safety researchers, investigative reporters, or impartial meta-analysts working for the public good

pertinence causale d'une notification d'EIM

= pertinence des données à l'évaluation de la causalité

* constitue un élément qualitatif du *niveau de documentation*. Par exemple le délai d'apparition, le délai de disparition, la réponse au rechallenge, les caractères topographiques, l'absence de comédication suspecte ou de comorbidité suspecte, les antécédents de tolérance/intolérance préalable, sont tous des éléments qualitatifs qui contribuent à déterminer la confiance dans la causalité

CAUSE-SPECIFIC MORTALITY

mortalité par cause; mortalité spécifique

* par opposition à mortalité toutes causes confondues ou mortalité totale

CELEBREX™ TRIALISTS WITH COIS

Essais commandités

« A Celebrex™ trial with 16 authors, 8 of them employees of Pharmacia (later purchased by Pfizer, the world's largest), 8 from different American universities. All 16 paid consultants to the company »⁴⁵

expérimentateurs du Celebrex™ (celecoxib) en situation de conflits d'intérêts

CENSORED DATA IN SURVIVAL ANALYSIS *Statistique*

censored data in time to event analysis

« The event of interest is usually not observed in all patients. Thus, the time to the event occurrence for some patients is invisible—or censored—and there is no way to know if the event will occur in the near future, the distant future, or never. Censoring may occur because the patient is (a) lost to follow-up or (b) did not experience the event of interest before the end of the study period »⁴⁶

données censurées dans les analyses de survie / de délai de survenue

« Une censure survient lorsque l'on arrête de suivre un patient avant la survenue de l'événement. En pratique, certains patients sont toujours vivants à la fin de l'étude. Leur suivi est dit 'censuré' dans la terminologie statistique et par abus de langage, ces

⁴⁴ Therese Lundin. UR 2016 ; 72 : 14 - <http://www.who-umc.org/graphics/34744.pdf?platform=hootsuite>

⁴⁵ Arthur Schafer 2012 at <http://fqppu.org/assets/files/bibliotheque/colloques/reconstruire/schafer.pdf>

⁴⁶ Tolles & Lewis

patients sont appelés 'patients censurés'. Dans un essai thérapeutique, les censures surviennent dans deux circonstances...

a) La première correspond aux patients qui sont toujours vivants / indemnes au terme de la durée de l'essai. Cette censure est inévitable et provient uniquement du fait que, chez ces patients, la durée de suivi dans l'essai est inférieure à la durée de survenue du décès. Ces censures n'entraînent pas de biais

b) L'autre circonstance conduisant à une censure concerne les patients *perdus de vue* en cours d'essais (ou retirés de l'essai avec un arrêt de leur suivi). Le suivi de ces patients est interrompu avant la survenue du décès ou événement d'intérêt et, à ce titre, il s'agit d'une censure. Cependant, ces censures sont susceptibles d'introduire des *biais* comme tous perdus de vue ou retraits de l'essai en général, car leur survenue n'est peut-être pas aléatoire. Ce type de censure correspond ainsi à une *donnée manquante*...

Les censures liées aux patients *perdus de vue* ou aux *retraits* de l'essai sont prises en considération par les méthodes statistiques de la même façon que celles correspondant aux patients n'ayant pas présenté l'événement durant la durée de l'essai, mais elles sont susceptibles d'introduire un *biais*. Ces deux types de censures ne doivent donc pas être confondus...

Ce n'est pas parce que les méthodes d'analyses de survie permettent d'exploiter les censures correspondant aux perdus de vue, qu'elles évitent que ces perdus de vue *biaisent* les résultats. Avec les techniques d'analyse des données de survie, les patients perdus de vue doivent être considérés comme tels et non pas comme de simples censures. Leur nombre doit être donné dans le rapport, et lors de la réalisation de l'essai tout doit être fait pour les éviter »⁴⁷

CENSORSHIP OF TRIAL RESULTS

Transparence

« For a drug treatment to be deemed effective, it is not only necessary, but also mandatory, that all the results of the studies undertaken are available for analysis. This seems obvious and underpins the legitimacy of systematic reviews. Yet, when you look at what has happened over the last 20 years, an awful lot of research – about half – seems to have simply disappeared »⁴⁸

censure des résultats des essais

« 57% des essais cliniques réalisés pour obtenir une AMM ne sont pas publiés, même si l'AMM est accordée⁴⁹. La non publication n'est pas anodine. Elle doit nous faire réfléchir sur la piètre qualité des médicaments récents, puisque les firmes qui les produisent craignent vraisemblablement que l'accès aux données ne permette aux critiques de les démolir... **Il s'agit quand même de 57% des essais cliniques qui sont ainsi censurés** »⁵⁰

CENTER FOR BIOLOGICS EVALUATION AND RESEARCH ; CBER (USA)

Produits biologiques – Règlementation - Vaccinovigilance

Centre pour l'évaluation et la recherche sur les produits biologiques (ÉU) – (Traduction libre du titre de l'institution)

* C'est aussi le centre (national) étatsunien de vaccinovigilance

Cette inscription s'explique notamment par un moindre recul d'expérience, du fait de leur mise sur le marché récente ou d'un manque de données sur leur utilisation à long terme »⁵¹

* En regard des spécialités qui font l'objet d'une *surveillance supplémentaire*, afin d'attirer davantage l'attention sur les spécialités qui font l'objet d'une surveillance supplémentaire, le symbole ▼ est placé dans le Répertoire Commenté des Médicaments (BE). Par ce symbole, l'Ema désire inciter les médecins et pharmaciens à notifier toute suspicion d'effet(s) indésirable(s) avec ces médicaments, même en cas de doute quant à la relation de causalité »⁵²

CHALLENGE

Pharmacovigilance – Notification - Imputation

⁴⁷ <http://www.spc.univ-lyon1.fr/polycop/courbes%20de%20survie.htm>

⁴⁸ Ed Silverman. <http://www.pharmalot.com/2013/03/trial-data-down-the-rabbit-hole-heneghan-explains/>

⁴⁹ <http://www.plosmedicine.org/article/info:doi/10.1371/journal.pmed.0050191>, par Kirby et coll.

⁵⁰ Elena Pasca. <http://pharmacritique.20minutes-blogs.fr/methodes-des-firmes-intimidation-pression-chantage/>, consulté 6.8.2009

⁵¹ [http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Surveillance-des-medicaments/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Surveillance-des-medicaments/(offset)/0)

⁵² CBIP (BE)

= Administration of a suspect product by any route⁵³ - In pharmacovigilance, the particular exposure to a drug *followed* by the occurrence of an adverse event suspected of being caused by that particular exposure. Not to be confused with *prechallenge*, a previous exposure to the same or similar suspect drug ; or with *rechallenge*, a re-exposure to the suspect drug after disappearance or attenuation of the adverse event occurring after the *challenge* as defined above

challenge

= l'administration d'un produit soupçonné d'avoir contribué à un événement indésirable ; une administration antérieure est un *préchallenge*, la cessation du produit est un *déchallenge* et l'administration ultérieure est un *rechallenge*

N.d.T. : prononcer à la française, comme 'chalange'

CHEMICAL SUBMISSION

Pharmacovigilance légale

drug submission

soumission chimique / médicamenteuse

* EIM dont l'objectif est criminel (viol, vol, testament, procuration)

CHERRY-PICKING OF TRIAL DATA

Biais de publication – Opacité - Essais

* a favorite habit of spin-doctors working for sponsors when they report results

« Companies cherry-pick the trial data that suits them, leaving inconvenient data unpublished and making a mockery of science »⁵⁴

tri sélectif / sur le volet des données expérimentales / de l'évaluation clinique / des résultats cliniques

« Les compagnies choisissent les résultats cliniques qui font leur affaire, sans divulguer les données défavorables, se moquant ainsi de la science »

CHERRY-PICKING OF TRIAL PARTICIPANTS

Essais – Validité externe – Biais de sélection

triage sélectif / sur le volet des participants aux essais cliniques

* une façon d'arranger les résultats au profit du promoteur qui consiste à choisir les participants à un essai clinique parmi ceux le plus prédisposés à bien répondre au produit expérimental et à le bien tolérer. Les moyens incluent le choix des critères de sélection et d'exclusion, ainsi qu'une période de qualification (run-in period) en début d'essai; cette dernière démarche sape considérablement la validité externe mais passe souvent inaperçue dans la discussion et le résumé des publications...

Ainsi on part gagnant pour parvenir à un sempiternelle signification statistique (un des déterminants de la validité interne) mais la généralisation aux patients vus en situation clinique est considérablement affaiblie. Les biais de sélection constituent un argument de poids pour affirmer que la réduction du risque absolu en condition expérimentale est moindre qu'en situation clinique, et conséquemment que le NNT_{clinique} est sensiblement supérieur au $NNT_{\text{expérimental}}$

CHOLESTATIC INJURY

Hépatovigilance

* characterised by an ALT/AP value lower than 2

lésion / atteinte cholestatique

CHRONIC LIVER INJURY

Hépatovigilance

= liver function test abnormality lasting more than 3 months

lésion / atteinte hépatique chronique

CHRONIC TOXICITY STUDY

Mise au point préclinique

étude de toxicité chronique

⁵³ FDA, 2012

⁵⁴ David Healy. *Pharmageddon*, page 65

= administration au long cours chez l'animal et recherche de toxicité apparaissant tardivement

CIOMS FORM

Règlementation – Pharmacovigilance

= Council for International Organizations of Medical Sciences Form

* CIOMS is headquartered in Geneva (CH)

fiche CIOMS

* utilisée par l'industrie pour notifier à l'Agence du médicament (Afssaps, FDA, etc.) un effet indésirable médicamenteux; auj. en version numérique

CISAPRIDE (Prepulsid™) WITHDRAWN FOR FATAL ARRHYTHMIAS

Retrait tardif

cisapride retiré pour arythmies fatales

« Le phénomène de régurgitation disparaît le plus souvent tout seul au bout de quelques mois. Prescrire du Prepulsid™ à une échelle aussi large [250 000 enfants en France] fait surtout courir de nombreux risques aux nourrissons... ce médicament peut provoquer des troubles cardiaques potentiellement mortels. Il est regrettable que des médicaments non anodins soient prescrits en première instance quand des conseils de bon sens auraient suffi »⁵⁵

« Je suis stupéfait de voir le nombre de nourrissons traités pour de soi-disant reflux gastro-oesophagiens par le Prepulsid™ »⁵⁶
Voir aussi WHO KILLED VANESSA ? dans le corpus de l'alter dico

CITIZEN SCIENCE

science citoyenne / collaborative

« La *science collaborative* ou la *science citoyenne* inclut carrément les non-professionnels dans le processus de recherche. Avec l'avènement du web 2.0 et la multiplication des plateformes collaboratives, des chercheurs commencent à faire davantage appel à la contribution des citoyens bénévoles dans une perspective d'intelligence collective...

Grâce aux nouvelles technologies, les scientifiques du dimanche peuvent désormais donner un sérieux coup de main dans la collecte des données »⁵⁷ - C'est ainsi que des patients ou leurs associations pourraient contribuer à la *pharmacovigilance citoyenne*, en apprenant au moins sommairement comment rapporter un effet indésirable (soupçonné d'être) médicamenteux

CLAIMS DATABASE

Fichiers – Pharmaco-épidémiologie

health / hospital / drug claims database; computerized health claims database

* they provide data on diagnoses and treatments and outcomes of insured patients

base / banque de données de remboursement ; fichier de réclamations / de demandes de paiement

* comme celles de l'assurance maladie et de l'assurance médicament des provinces canadiennes, des *Health Maintenance Organizations* (HMO) étatsuniennes, des mutuelles françaises. Par croisements de fichiers, enquêtes prospectives et rétrospectives sur données médico-administratives, on y étudie les diagnostics, les médicaments, les interventions, les hospitalisations, les évolutions, les décès

CLASS EFFECT

Pharmaco-épidémiologie

pharmacologic class-related adverse drug reaction; class ADR

* Use of nonbenzodiazepine hypnotic drugs -- zolpidem (marketed as Ambien™, Stilnox™), eszopiclone (Lunesta™), or zaleplon (Sonata™) -- increases the risk for hip fracture by 66% in elderly nursing home residents

effet de classe

* finalement, cette nouvelle classe expose aux mêmes risques que les benzos

⁵⁵ Lenglet & Topuz, op. cit., page 30

⁵⁶ Valleteau de Mouilliac cité dans Lenglet & Topuz, op. cit., page 31

⁵⁷ Etienne Plamondon Emond. *Le Devoir* (Montréal) 5.10.2013

CLINCH v -

Argumentation - Épistémologie
conclure

CLINCHER

Argumentation - Épistémologie
= qui fait pencher la balance; qui permet de conclure

CLINICAL BENEFIT DEFINITION BY ABSOLUTE RISK REDUCTION : WHICH THRESHOLD TO CHOOSE ?

Essais pragmatiques – m - RRA

clinical benefit definition by number need to treat (which is the inverse of the ARR)

« How many people have to get how much better in order for the treatment to be considered good? »⁵⁸ is a fundamental question in the interpretation of clinical trials

définition d'un avantage clinique par la réduction du risque absolu : quel seuil choisir ?

* il ne faut pas laisser au promoteurs de conclure à un avantage clinique lorsque le NNT dépasse un seuil qui devrait être fixé par des experts indépendants en évaluant :

- a) l'importance du bienfait mesuré, évalué en tenant compte des valeurs du patient,
- b) l'augmentation du risque absolu d'EIM et donc le NNH, évalué en tenant compte des valeurs du patient,
- c) le coût du traitement en question pour le patient et la société

CLINICAL DATA REGISTRY

administrative clinical database / dataset

base / registre de données cliniques ; base de données médico-administratives

CLINICAL DEVELOPMENT

mise au point clinique; développement clinique *anglicisme répandu*

* inclut la phase *préclinique* pharmacologique et toxicologique, et l'*évaluation clinique* divisée en 4 étapes :

- a) pour la toxicité en phase I,
- b) la recherche de dose en phase II,
- c) la quantification des effets désirables et indésirables avec groupe de comparaison en phase III, et
- d) la pharmacovigilance, la pharmacoépidémiologie, des essais complémentaires en phase IV

CLINICAL ENDPOINT

clinical outcome (measure)

« Evaluation of clinically relevant endpoints »

critère clinique (d'évaluation / de jugement / d'efficacité / de comparaison / d'intérêt)

« Évaluation des critères cliniques d'évaluation pertinents » - « Représente une amélioration de la qualité de vie, de l'espérance de vie, du soulagement d'un symptôme »⁵⁹

CLINICAL EQUIPOISE

Éthique de la recherche

« A state of uncertainty where a person believes it is equally likely that either of two treatment options is better »⁶⁰

incertitude véritable / absolue; équilibre clinique *calque*

CLINICAL EVALUATION DATA

Réglementation - Essais

clinical assessment data

⁵⁸ Joseph Dumit. *Drugs for life*, page 141

⁵⁹ Jean-Pierre Boissel, 1989

⁶⁰ <http://www.cochrane.org/glossary/5#term223>

* contained in the clinical evaluation dossier

données d'évaluation clinique

CLINICAL EVALUATION DOSSIER

Réglementation - Essais

dossier d'évaluation clinique

* soumis aux autorités pour l'obtention d'une AMM

CLINICAL EVIDENCE

Analyse critique

= clinical data serving as evidence

données cliniques probantes; preuves cliniques; données cliniques (servant) de preuves; élément cliniques de preuves

CLINICAL GOALS vs. BIOLOGICAL GOALS

finalités cliniques c. objectifs biologiques

* les hypoglycémisants, les hypolipidémisants, les antihypertenseurs doivent être développés, évalués et mis sur le marché selon des objectifs cliniques pertinents à atteindre, i.e. la réduction absolue des complications (prévention tertiaire); et pas seulement sur des réductions statistiques de facteurs de risque biologiques

CLINICAL HERMENEUTICS

Pratique

= listening to, believing, recording and interpreting commentaries of patients, especially those under pharmacotherapy

« The patient may seem peculiar, but he may be telling you something that is revolutionary. We ignore such things that do not fit into the standard view at our peril »⁶¹

* In pharmacovigilance, it means listening to, believing, recording and interpreting complaints of adverse reactions of patients on pharmacotherapy, such as a *statinized woman* complaining of muscle pain or weakness

herméneutique clinique

= écouter, croire, noter et interpréter les commentaires des patients, notamment ceux en pharmacothérapie; par exemple quand une *femme statinisée* se plaint de malaises ou de faiblesses musculaires...

CLINICAL INSIGNIFICANCE

Validité externe : Analyse des résultats - NNT

« If you need to treat 10,000 people over 5 years [2,000 over 1 year] to show a significant benefit, then that benefit is likely to be so small as to be worth bothering about »⁶²

« If a clinical effect, deduced in a systematic study, is unlikely to happen by chance more than occasionally, it rapidly achieves licensure and becomes a standard of care even if the clinical effect is small in magnitude or rare in frequency. Furthermore, even if the small effect proves difficult to replicate, it has staying power; statistical maneuvers make a mountain out mole hills of data resulting in "According to the meta-analysis (du jour)"...

I have long called all this "small effectology";⁶³ the clinical valuation of much ado about too little to be assumed to be a clinically meaningful option. There are many reasons that small effects in trials are irreproducible, reasons that range from individual differences between subjects to data torturing. But the reasons are not as important as the *magnitude* and *frequency* of the health effect in the first place »...

« Is it *rational* to pursue *small effects* in the first place? The answer depends on who you ask... For those practicing the "cognitive specialties", they quickly learn that it takes 20 seconds to write a prescription but at least 20 minutes not to write that prescription, to explain the marginal indications for the prescription...

⁶¹ Iona Heath. *CMAJ* 2011, 183(7): 776

⁶² *Doctoring Data*, page 54

⁶³ Nortin Hadler, 2015 - <http://thehealthcareblog.com/blog/2015/03/26/the-health-care-blame-game/#more-80596>

Is it *judicious* to pursue *small effects*? A great deal of wealth is transferred to stakeholders in pursuit of the small effect. Very few, if any, patients are advantaged to a clinically meaningful degree rendering the price per advantaged patient astronomical » asks Nortin Hadler

* Small effectology is the study of *clinically meaningless effects*

insignifiance clinique

* un NNT élevé est un bon indicateur d'insignifiance clinique, i.e. sans importance et sans conséquence tangible

* toute la documentation sur les statines est basée sur une effectologie minimaliste et des NNT annualisés dont la communauté médicale accepte la validité – au delà du sens commun - pour sous-tendre la prescription massive des statines

CLINICAL SIGNIFICANCE

clinical meaningfulness

Validité externe : Analyse des résultats

signifiance / signification clinique

NdT : *signifiance* = le fait d'avoir du sens ; ne pas confondre avec *significatif* utilisé en statistiques. Hirsch oppose signification et signifiance. La *signification* d'une œuvre est sa structure intentionnelle créée par l'auteur, sa *signifiance* est la mise en relation de cette signification avec les préoccupations, intérêts, manières de voir du récepteur. Jean Ladrière en 1984 donne sa définition de la signifiance : ce par quoi la signification advient, ce par quoi les signes se font porteurs de sens...

Par analogie, la *signifiance* d'un essai clinique serait la mise en relation des résultats formatés en risques absolus, NNT et NNH, avec les préoccupations, les intérêts, la manière de voir du clinicien qui prend le parti de sa patientèle

* quand une sage-femme retire un cordon ombilical autour du cou d'un nouveau-né, quand on fait une trachéotomie à quelqu'un qui ne respire plus, quand on anesthésie localement pour retirer un kyste, le NNT est souvent près de 1. Ces manœuvres sont cliniquement signifiantes dans leur contexte d'utilisation

CLINICAL STUDY REPORT

AMM – Règlements - Transparence

« = very detailed unpublished clinical trial data, containing in-depth descriptions of protocol rationale, methods and analysis plans, trial results and organisational documents (including contracts), usually submitted to regulators following a prescribed *International Conference of Harmonisation (ICH)* format...

They generally remain hidden from public view and are not readily available for wider scientific scrutiny, despite the wealth of information they contain and despite calls to make all relevant trial data public and the known problems with reporting biases »⁶⁴

« = documents produced by study sponsors primarily for drug regulators. They run to many hundreds or thousands of pages, comprising substantially more information about a trial than journal articles and providing relatively unbiased material for evidence synthesis »⁶⁵

CLINICAL STUDY REPORT ; CSR

Règlements - Documentation

= formal regulatory report that provides a comprehensive description of the design, methods and results of a clinical trial. A CSR can be several thousand pages long and, unfortunately, remain confidential in the hands of drug agencies. This lack of transparency, discovered when comparing unpublished CSRs with publicly available data, is very controversial

= full report of an individual study of any therapeutic, prophylactic or diagnostic agent (referred to as drug or treatment) conducted in patients, in which the clinical and statistical description, presentations, and analyses are integrated into a single report (ICH E3 Guideline)⁶⁶

⁶⁴ Tom Jefferson 2012

⁶⁵ Peter Doshi. *BMJ* 2014; 348: g63 - doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g63>

⁶⁶ <http://www.ich.org>

rapport d'étude clinique

* La *documentation* comprend les publications (dite *la littérature*) et le *dossier d'évaluation clinique* mais celui-ci n'est accessible au complet que lorsque la cour de justice l'exige au cours d'un procès contre un fabricant

« Le 'rapport d'étude clinique' est un document administratif standardisé qui présente les résultats de chaque essai clinique sous forme détaillée... Les données individuelles pour chaque participant sont présentées sous forme de 'formulaire de rapports de cas' »⁶⁷

CLINICAL TRANSLATION

= From bench to bedside = from laboratory research to clinical application, from *fundamental* research to *applied* research
application clinique

CLINICAL TRIAL

Essais

therapeutic trial

essai clinique / thérapeutique

= type d'étude où des personnes sont *assignées* par un *chercheur* à une *intervention* dans le but d'en *mesurer* l'effet sur leur *santé*, habituellement de façon aléatoire avec dissimulation de l'assignation. Dite *expérimentale*, par opposition *observationnelle* où c'est un thérapeute ou le sujet lui-même qui décide respectivement d'exposer ou d'être exposé à une intervention d'ordre sanitaire

CLINICAL TRIAL DATA

AMM - Transparence

données des essais cliniques; données expérimentales

CLINICAL TRIAL DESIGN, CONDUCT AND ANALYSIS

Essais –

trial design, performance and analysis

conception, conduite / exécution et analyse d'essai clinique

CLINICAL TRIAL GOVERNANCE

Essais

gouvernance des essais cliniques

CLINICAL TRIAL PARTICIPATION OR PHARMACEUTICAL RAPE ?

Essais – Éthique de la recherche

« Participants in clinical trials are not a minority group per se, however those who participate in pharmaceutical research studies pay for the advancement of science with their health and sometimes with their very lives. The violation occurs when the clinical trial data gained from those harms is *altered or hidden* in favor of more positive data. This *positively spun science* (aka conflation) is then used to get medicines approved and widely prescribed to the general public...

The flagrant mishandling of scientific data, from *tampering* in clinical trials to its central role in the ongoing education of doctors, is the very back-bone of *pharmaceutical rape* »⁶⁸

participation aux essais cliniques ou viol pharmaceutique ?

* lors du consentement dit informé, on omet de dire aux participants aux essais sponsorisés par le fabricant que l'essai pourra ne pas être publié, pourra même être cessé prématurément pour des motifs commerciaux ou pseudo-scientifiques; que les résultats appartiennent au commanditaire, qu'ils peuvent demeurer cachés, qu'ils peuvent être manipulés, qu'ils peuvent servir à promouvoir un produit sans intérêt tangible mais plus coûteux et plus risqué. On est loin du 'progrès de la science médicale'

⁶⁷ *Prescrire* 2014 ; 34(367) : 378

⁶⁸ Laurie Oakley at http://davidhealy.org/pharmaceutical-rape-discrimination/?utm_source=feedburner&utm_medium=email&utm_campaign=Feed%3A+DrDavidHealy+%28Dr.+David+Healy%29

CLINICAL TRIAL SETTING

clinical trial / experimental conditions

situation expérimentale / de recherche biomédicale; contexte expérimental

= dans le cadre d'un essai clinique contrôlé

* Par opposition à *situation clinique*, pratique courante, soins usuels, 'dans la vraie vie', quotidien du clinicien, etc. Plus il y a de mesures de contrôle dans un essai, moins le *contexte expérimental* est pertinent à la *situation clinique* de la population qui sera exposée au traitement en question

CLINICAL TRIAL-TALK

Terminologie

trialists-speak

jargon des essais cliniques⁶⁹

CLINICAL TRIALIST *Essais*

Voir TRIAL INVESTIGATOR

CLINICAL TRIALS AS COMMERCIAL VENTURES *Éthique de la recherche*

clinical trials as marketing tools

« There is a cogent argument that trials with FDA-approved drugs are **marketing exercises** rather than attempts to test hypotheses as to risk/benefit ratios »⁷⁰

« An important case study of documents from the newer Neurontin litigation showed that Parke-Davis / Pfizer marketers pursued a publications strategy to encourage use of Neurontin off-label. In other words, the marketers **systematically commissioned and controlled the design, implementation, analysis and dissemination of multiple clinical trials** to try to persuade physicians to use the drug for indications not approved by the FDA. Thus, this shows systematic efforts by marketers to **spin multiple clinical trials to pursue marketing objectives...**

The trials were not meant primarily to advance science or even just to fulfill regulatory requirements. This suggests that some unknown but perhaps large proportion of the clinical research data base may be trials not designed to advance science, or satisfy regulators, but only to advance marketing. This ought to be a **big scandal**. We clearly need to rethink in a major way the relationship between sponsors with vested interests in selling products or services and clinical research »⁷¹

« If *clinical trials* become a *commercial venture* in which self-interest overrules public interest and desire overrules science, then the **social contract which allows research on human subjects in return for medical advances is broken**. At a time when health has become a common credo for all social classes, ethnic groups, both sexes and all age groups, concealing or distorting 'our' data, data that we literally risk our lives to generate, amounts to an abuse of a sacred trust⁷² »

« A requirement for controlled trials – Senator Kefauver 1962 amendments (USA) – seemed a method to limit rather than promote treatments but these trials have in fact become the **primary marketing tool** of pharmaceutical companies »⁷³

les essais cliniques en tant qu'entreprises commerciales

« Les patients paient de leur personne dans les essais cliniques⁷⁴», croyant faire avancer la science médicale et non le chiffre d'affaires d'une entreprise

* En approuvant les essais à caractère nettement mercantile et en n'incluant pas cet aspect dans le libellé des consentements dits éclairés, les *Comités de protection des personnes* (Comités d'éthique de la recherche) ne remplissent pas leur mission

CLINICAL TRIALS IN EMERGING COUNTRIES *Délocalisation – Éthique de la recherche – Méga-essais*

« Indian workers are recruited as presumed volunteers into clinical trials... they are valuable only to the extent that they are

⁶⁹ *Prescrire* 2011 ;31(329) :218

⁷⁰ Nortin Hadler. *Worried Sick*, page 133

⁷¹ Roy Poses. <http://hcrenewal.blogspot.ca/2012/10/when-clinical-trials-are-meant-for.html>

⁷² David Healy. <http://haieurope.org/wp-content/uploads/2011/09/24-Sept-2011-HAI-Europe-CVNI-Open-Seminar-D-Healy.pdf>

⁷³ David Healy, *Pharmageddon*, page 63

⁷⁴ Oscar Grosjean. *La santé à quel prix?* Page 9

anonymous, individualized, healthy and relatively unmedicated »⁷⁵

essais cliniques dans les pays émergents

« Plus de 50 000 personnes de l'ex-Allemagne de l'Est communiste ont servi de cobayes pour les groupes pharmaceutiques occidentaux, souvent à leur insu et certains y laissant la vie, selon un article de l'hebdomadaire allemand *Der Spiegel* paru dimanche 12 mai 2013.⁷⁶ Au total ce sont plus de 600 études dans 50 cliniques, qui ont été menées jusqu'à la chute du Mur de Berlin en 1989, détaille *Der Spiegel*, qui se base sur des documents inédits du ministère est-allemand de la Santé, ainsi que de l'Institut allemand des médicaments »⁷⁷

CLINICAL TRIALS ON TRIAL

« John Ioannidis (doi:10.1136/bmj.g7089) gives his prescription for what clinical trials should be:

- a) well designed,
- b) preregistered,

- c) asking questions that matter to patients and the public,
- d) informed by systematic review of the evidence,
- e) well powered and

- f) using the best comparators,
- g) designed and conducted by trialists without conflicts of interest, and
- h) with the raw data publicly available »⁷⁸

essais cliniques remis en question

CLINICAL TRIALS OUTSOURCING *Recherche commanditée - Essais*

sous-traitance / externalisation des essais cliniques

* aux sociétés de mise au point clinique (alias CRO pour Clinical / Contract Research Organisation)

CLINICAL TRIALS WITHOUT CONSENT *Éthique de la recherche – Histoire de la pharmacologie clinique*

« A recent report⁷⁹ by the German magazine, *Der Spiegel*, claims to have obtained records that prove that major drug companies such as Bayer, Hoechst, and Roche, made huge payments to the German Democratic Republic to undertake clinical trials in East Germany...

Governed by the Socialist Union Party of Germany (SED) and its hard-line Marxist-Leninist ideology, the cash-strapped communist regime is supposed to have allowed these drugs firms to test more than 600 products on more than 50 000 individuals. Most of these participants allegedly had no knowledge they were taking part in clinical trials, during which some patients died »⁸⁰

essais cliniques sans consentement

CLINICALLY RELEVANT CRITERIUM *Critères d'évaluation*

clinically relevant outcome

* as opposed to *surrogate outcome*

critères cliniquement pertinents

= critère d'évaluation / de jugement / d'efficacité pertinent

* par opposition à *critère substitutif / de substitution*

CLINICALLY SIGNIFICANT

« A result (e.g. a treatment effect) that is large enough to be of practical importance to patients and healthcare providers. This is not the same thing as *statistically significant*. Assessing clinical significance takes into account factors such as the size of a

⁷⁵ Joseph Dumit. *Drugs for life*, page 19, quoting Rajan 2008

⁷⁶ <http://www.spiegel.de/wissenschaft/medizin/west-pharmakonzerne-betrieben-menschenversuche-in-der-ddr-a-899306.html>

⁷⁷ http://www.lemonde.fr/europe/article/2013/05/12/50-000-cobayes-en-ex-rda-pour-des-groupes-pharmaceutiques-occidentaux_3175832_3214.html

⁷⁸ Fiona Godlee. *BMJ* 2015;350:g7811

⁷⁹ <http://www.spiegel.de/international/germany/western-drugmakers-tested-medicines-on-unwitting-east-germans-a-899594.html>

⁸⁰ [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(13\)61548-2/fulltext?elsca1=ETOC-LANCET&elsca2=email&elsca3=E24A35F](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(13)61548-2/fulltext?elsca1=ETOC-LANCET&elsca2=email&elsca3=E24A35F)

treatment effect [in absolute terms such as absolute risk reduction and NNT, its reciprocal] the severity of the condition being treated, the side effects of the treatment, and the cost...

For instance, if the estimated effect of a treatment for acne was small but *statistically significant*, but the treatment was very expensive, and caused many of the treated patients to feel nauseous, this would not be a *clinically significant* result. Showing that a drug lowered the heart rate by an average of 1 beat per minute would also not be *clinically significant* »

cliniquement significatif

CLINICALLY SIGNIFICANT BENEFIT

Lecture critique – Validité externe

* may be quantified by the NNT (number needed to treat) and / or the amount of benefit

intérêt / bénéfice clinique tangible; bénéfice cliniquement significatif / pertinent

* on peut le quantifier par le NNT (nombre nécessaire de traiter pour que l'un d'eux en tire un bénéfice). En prévention cardiovasculaire on voit des auteurs utiliser implicitement un NNT de 50 à 100 années-patients tandis que d'autres ne font pas preuve de sens critique et n'ont pas de limite...

Dans d'autres situations on peut utiliser un NNT de de moins de 50, ou encore de 20, voire de 5. La valeur seuil à choisir dépend de la gravité de la maladie à éviter / guérir / soulager, et du rapport bénéfice-risque et de l'efficacité du traitement en question...

Ne considérer que la signification statistique sans tenir compte du NNT dans l'analyse critique de la documentation est une des fautes les plus répandues tant dans les revues savantes qu'en formation médicale continue. Quand le NNT dépasse un seuil raisonnable, le bénéfice thérapeutique même statistiquement significatif, devient modeste, incertain, négligeable. D'autant plus que le NNT en situation clinique est – soyons lucides et réalistes – plus élevé que le NNT en situation expérimentale forcément artificielle.

CLINICALLY SIGNIFICANT REDUCTION IN RISK

« Although statistically significant, this RRR does not translate into a clinically significant ARR »

réduction de risque cliniquement significative

« Bien que statistiquement significative, cette réduction relative du risque (RRR) ne se traduit pas par une réduction du risque absolu (RRA) qui soit cliniquement significative »

CLINIMETRICS

=the practice of assessing or describing symptoms, signs, and laboratory findings by means of scales, indices, and other quantitative instruments

= a methodological discipline with a focus on on the quality of measurements in medical research and health care practice. The quality of measurements includes both the quality of the measurement instruments and the quality of the performance of the actual measurement

clinimétrie

CLOSED SIGNAL

Pharmacovigilance

= for which an evaluation was completed⁸¹

signal évalué

* dont l'évaluation est terminée

CLUSTER OF CASES

Pharmacovigilance

série de cas (similaires); cluster emprunt

= signalés dans une région, localisés dans le temps ou associés au même produit suspect

⁸¹ Barton Cobert 2013, quoting EU Good PV Guidelines Module 7: PSURs page 21 – at <http://www.sentrx.com/2013/10/terminology-signals-potential-signals-risks-identified-risks-and-potential-risks/>

CLUSTER OF SIMILAR ADVERSE REACTIONS

cluster of similar ADR case reports ; drug related cluster of similar adverse reactions

Pharmacovigilance

série de cas / agrégat d'EIM similaires

* rapportés au même produit, soit

- a) en même temps (agrégat spatial, *spatial cluster*),
- b) dans une même région (agrégat temporel, *temporal cluster*),
- c) dans une même région en même temps (agrégat spatio-temporel, *space-time cluster*),
- d) associés au même lot d'un produit (*lot-related cluster*), notamment en vaccinologie

CLUSTER RANDOMISED CLINICAL TRIAL

Essais

* for exemple, 60 clusters (like 60 single independent nursing home units) in 18 nursing homes within 5 municipalities

essai clinique en grappes assignées au hasard / aléatoires / tirées au sort / randomisées

* à titre d'exemple, 60 unités indépendantes (les grappes) dans 18 maisons de soins prolongés réparties dans 5 municipalités

CLUSTER RANDOMIZATION

Essais

randomisation par grappes / en grappe

CO-PRIMARY OUTCOMES

composite primary outcomes

TN : this expression is a misleading *semantic shift* recently introduced by company spin doctors when addressing the *internal validity* of trials. Statisticians use a single outcome named *primary*, defined as one type of event; it is the only valid endpoint for calculating the power of a an *explanatory* randomized trial...

Any other multiple secondary endpoints are considered *exploratory* and their statistical significances are weakened, if valid at all, when the single primary outcome was not itself statistically significant. However, when assessing *external validity*, several secondary outcomes may be appropriate in the *pragmatic* interpretation of a trial, if they are relevant to the patient's needs and values

critères (de jugement/d'évaluation/d'intérêt) principaux combinés

NdT : des critères 'principaux multiples' est un non sens, un glissement sémantique, fruit des relationnistes des entreprises de recherche clinique. Ne pas traduire par *critères co-primaires*

« La multiplicité des critères entraîne le risque de conclure à tort que le traitement est statistiquement efficace et le moyen le plus simple pour maintenir le risque d'erreur alpha au niveau choisi est de ne faire qu'une seule comparaison. La conclusion sur l'efficacité du traitement sera prise uniquement sur cette comparaison...

En l'absence de différence significative sur le critère principal, une différence pourtant significative sur l'un ou plusieurs critères secondaires ne permet pas de conclure, le risque d'erreur est alors trop grand »⁸²

COCHRAN Q STATISTIC

Statistique méta-analytique

* A common test for heterogeneity that assumes the null hypothesis that all the apparent variability between individual study results is due to chance. Cochran Q generates a probability, presented as a *P* value, based on a chi square distribution, that between-study differences in results equal to or greater than those observed are likely to occur simply by chance

statistique Q de Cochran

Voir aussi *I*² STATISTIC

⁸² <http://www.spc.univ-lyon1.fr/polycop/Critere%20de%20jugement%20principal.htm>

CODING OF ADRs

Pharmacovigilance

codage des EIM

* Les grandes bases de données de pharmacovigilance – où MedDRA est maintenant le dictionnaire dominant, imposée par les grandes firmes et les grandes agences – utilisent un codage des effets indésirables signalés dans les notifications tant spontanées que réglementaires. La manipulation volontaire du codage peut servir à minimiser la fréquence ou la sévérité de certains EIM, surtout ceux pourraient nuire aux ventes d'un produit...

Et rien n'empêche les fabricants d'y avoir recours puisqu'ils contrôlent largement l'évaluation clinique pré et post AMM. Une idéation suicidaire peut bien être codée labilité émotionnelle, et il faut parfois une enquête judiciaire pour contraindre les fabricants à dévoiler les données cliniques originales dans leur intégralité

« Le fait de rassembler divers termes sous un même codage fait perdre de l'information »⁸³ et constitue une source potentielle de biais que les firmes savent bien utiliser au besoin

« Par exemple, des épisodes de violence ou agressivité ont été décrits comme 'hostilité' et leur gravité n'avait pas été prise en compte... [C'est ainsi que] des auto- et hétéro-agressivités liées aux antidépresseurs IRS sont longtemps passées inaperçues »⁸⁴

COHORT COMPARATIVE STUDY *Étude d'observation - Cohorte*

* 835 patients exposed to *benfluorex* for at least 3 months had their echocardiographs read by two blinded observers and compared with those of 376 unexposed matched controls (a prospective approach)... Apparently drug-induced mitral or aortic regurgitation (the outcome of interest) was observed in 57 exposed patients but in only 1 control, 6.8% against 0.27% », an absolute risk increase of 6.5% (NNH = 15 patients) and a relative risk of 25/1 ($p < 0.001$)⁸⁵

étude comparative de cohorte

* Dans une étude cas-témoin (approche rétrospective) on aurait constitué un groupe avec régurgitation et un groupe (témoin) sans régurgitation, et l'on aurait ensuite comparé le taux d'exposition au *benfluorex* dans les deux groupes, pour ensuite calculer le rapport de cotes (odds ratio) mais sans pouvoir mesurer la différence absolue de risque que permet une étude prospective

COHORT EVENT MONITORING *Pharmacoépidémiologie*

surveillance d'événements dans une cohorte / par suivi de cohorte

COHORT FOLLOW-UP *Épidémiologie*

suivi de cohorte

COLD TURKEY OR NICOTINE PATCHES ? *Aides antitabagisme*

abrupt withdrawal or nicotine replacement patches ?

« The latest review of nicotine-replacement therapies by the independent, non-profit Cochrane Collaboration in November 2012 analysed the results of 150 clinical trials with more than 50,000 people and found the therapies increased a smoker's chance of quitting by 50 to 70 %...

University of Sydney (AU) public health professor Simon Chapman says while several well-designed studies found a certain percentage of smokers kicked their habit with the aid of patches, other, more 'real world' surveys showed the opposite effect, that **most smokers quit without the aid of nicotine** replacements »⁸⁶

sevrage brutal ou timbres de nicotine ? sevrage brutal ou patchs de nicotine ? emprunt

* Quand on demande aux anciens fumeurs quand et comment ils ont cessé, une majorité répond 'le jour où j'ai décidé de cesser', et non pas 'le jour où j'ai pris la nicotine' et encore moins 'le jour où j'ai pris le Zyban™ (bupropione) ou le Champix™ (varénicline)...'

⁸³ *Prescrire* 2008 ; 28(296) : 431

⁸⁴ *Prescrire* 2009 ; 29(312) : 778

⁸⁵ Tribouilloy et al. *Eur Heart J* 2013 ; 34 : 3580

⁸⁶ <http://www.theage.com.au/lifestyle/diet-and-fitness/true-false-or-utterly-absurd-20130315-2g5ub.html>

* les essais cliniques sur les patches de nicotine, synthétisés par la Cochrane, sont majoritairement financés par des fabricants du produit étudié

COLLABORATIVE RESEARCH

cooperative research

recherche concertée / coopérative / en collaboration

COLLATERAL ADR *Pharmacovigilance*

side effect (correct and widely used, but not recommended in drug safety to avoid confusion with *adverse reaction*)

effet indésirable médicamenteux latéral / secondaire

N.d.T. *effet secondaire* est un équivalent correct mais déconseillé en pharmacovigilance pour éviter la confusion avec *effet indésirable*

COLLATERAL DAMAGE

dommage collatéral

= euphémisme pour effet indésirable iatrogène, lié à la médication, à un dispositif,⁸⁷ à des soins hospitaliers, à une chirurgie, etc.

COLLECTIVE OF ONCOLOGISTS

collectif d'oncologues

« Un *collectif* d'oncologues a décidé de protester contre la hausse des anticancéreux »

COLOR VISION TRANSIENT DISTURBANCE *Pharmacovigilance*

« Viagra™ (sildenafil) can transiently alter color vision »

anomalie transitoire de la vision des couleurs

« Des anomalies transitoires de la vision des couleurs ont été observées sous sildénafil (Viagra™) »⁸⁸

* Cet EIM est 'prouvé', l'*imputabilité* est de 4 /4 (*certaine*, confiance dans la causalité >95%) :

- a) le délai d'apparition est court (TtO = 1-2 heures) et le délai de disparition est assez court (De+ en 3-6 heures)
- b) l'EIM est dose-dépendant
- c) le mécanisme d'action est plausible : l'inhibition de l'enzyme phosphodiesterase est impliquée en phototransduction rétinienne⁸⁹

COMMERCIALIZATION OF RESEARCH – *Financement de la recherche – PPP*

« The drive to commercialize research has affected :

- a) the completeness and integrity of reporting of medical / scientific findings
- b) the research agendas
- c) the development of clinical practice guidelines »⁹⁰

commercialisation de la recherche

COMMERCIALIZATION OF HEALTH RESEARCH IN CANADA *Financement de la recherche - PPP*

« [Discussing] the *commercialization of health research*, the President of Canadian Institutes for Health Research spoke on 1.11.2009 about the agency as though **its mandate was to stimulate the Canadian economy** (sic). There was nary a mention of promoting, assisting, and undertaking research to improve the health of Canadians...

What was once supposed to be a means to that end has now become an end in itself. This worrying trend is most evident in the recent appointment of the Vice President and Medical Director of Pfizer Canada, to the Governing Council. Pfizer is the largest pharmaceutical company in the world with 2008 revenues of over \$70 billion...

It also has the dubious distinction of having the *largest criminal fraud fine* in the history of the U.S. Department of Justice (the full bill was \$2.3 billion for the illegal marketing of certain pharmaceutical products). And now our federal government has

⁸⁷ <http://educatetheyoung.wordpress.com/2013/04/14/collateral-damage/>

⁸⁸ *Rev Prescrire*. 2012 ; 32(340) : 113

⁸⁹ *Rev Prescrire*. Op. cit.

⁹⁰ Glenn Greiner (AB, CA)

honoured Pfizer with a seat at Governing Council where decisions are made about how to invest your health research dollars⁹¹», writes a bioethician at Dalhousie University in Nova Scotia (CA)

commercialisation de la recherche en santé au Canada

COMMERCIALLY DRIVEN CLINICAL RESEARCH *Privatisation – Recherche clinique*

« There is an inconvenient truth about the financial stakes that drive clinical trials. Those who are persuaded to serve as human subjects ‘for the good of humanity’ and ‘to help medical progress’ believe in the integrity and high mindedness of medical researchers--especially those at premier academic institutions. That trust, however, is all too often misplaced...

Vulnerable human subjects are being shamelessly exploited in invalid, most often *commercially driven* experiments »⁹²

recherche clinique à finalité commerciale / à visée mercantile

COMMON ADVERSE DRUG REACTION *Pharmacovigilance*

effet indésirable médicamenteux fréquent

= chez 1/10 à 1/100 patients exposés

COMPANY GHOSTWRITERS AND THE VIOXX™ SAGA *Rédaction – Relationnisme d'entreprise*

« Many publications concerning rofecoxib (Vioxx®) that were attributed primarily or solely to academic investigators were actually written by employees or medical publishing companies hired; showing that the company manipulated the data analysis in two clinical trials to minimize the increased mortality associated with rofecoxib »⁹³, deplores a former *New England Journal of Medicine* editor-in-chief

« The Vioxx® story includes the paying of opinion leaders and ghost writers to talk up a drug when the evidence can't speak to itself... What is clearly wrong is writers, academics, or clinicians concealing under their coat tails an army of *company spin doctors* intent on distorting the scientific record...

In the interests of patients and professional integrity I suggest intolerance and exposure... If journals discover authors who are guests on their own papers, they should report them to their institution, admonish them in the journals, and probably retract the paper... We should not have to rely on investigative journalists to ask the difficult questions »⁹⁴, writes the editor-in-chief of the *British Medical Journal*

scribes d'entreprise et la saga du Vioxx™

COMPANY VERSUS INDEPENDENT TRIALS

sponsored versus publicly-funded trials

« Commercially sponsored clinical research should generate extreme skepticism. We should consider banning experiments on humans run by those with vested interests in products or services the experiments are supposed to assess »⁹⁵

essais sponsorisés contre essais indépendants

essais d'entreprises contre essais à financement public

comparateur bidon

COMPARATIVE EFFECTIVENESS STUDY

head-to-head comparison study

TN : when referring to a controlled trial, the term *efficacy* is more precise, since *effectiveness* means ‘efficacy in usual care settings’

* Government-directed comparative effectiveness studies are different from those that companies undertake in their marketing efforts

« It compares the efficacy, safety, and sometimes the cost of available treatment options for a given medical condition. Old

⁹¹ Françoise Bayliss. Site <http://www.themarknews.com/articles/727-an-intractable-conflict-of-interest>, visited 7.2.2010

⁹² <http://www.ahrp.org/cms/content/view/848/9/>

⁹³ Marcia Angell. *JAMA* 2008;300:1069

⁹⁴ Fiona Godlee. *BMJ* 2007;334 *Reputations for Sale?* Site <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1782013/>

⁹⁵ Roy Poses, 2014

drugs are compared with new drugs, surgical treatments with nonsurgical options, wait-and-see approaches with radical interventions. This research is quite unlike the kinds of clinical trials that drug and device companies conduct or sponsor in order to obtain FDA approval for their products...

For one thing, it compares a range of available treatment options, instead of just pitting the company's drug or device against a placebo. In addition, comparative effectiveness research often uses a more diverse patient population in a broader range of clinical contexts to get closer to 'real world' use »⁹⁶

étude d'effectivité comparée ; étude contre traitement de référence

COMPARE PROJECT

* *Switched, unreported and added* outcomes in trial published in major learned journals pose a serious problem and are a form of *misrepresentation*⁹⁷

le projet Compare

« Des chercheurs (Oxford) encadrent un groupe d'étudiants qui lisent chaque semaine les essais cliniques publiés dans 5 revues prestigieuses (*Ann Intern Medicine, BMJ, JAMA, Lancet, NEJM*) ; ils comparent les critères de jugement du protocole avec ceux de la publication.... Au 31/12/2015, sur 67 essais, les résultats de 58,2 % des critères de jugement des protocoles étaient publiés, et en moyenne 5,0 critères de jugement *non spécifiés* dans les protocoles étaient ajoutés dans les publications »⁹⁸...

* Ce genre d'irrégularité méthodologique – en omettant des critères prévus ou en ajoutant des critères imprévus - réduit la *validité interne* des mesures et, si effectuée après la prise de connaissance des résultats, constitue une *tromperie* utilisée le plus souvent pour atteindre un certain niveau de signification statistique. Elle est encore plus répandue dans les revues moins prestigieuses

COMPARISON FAIRNESS IN HEAD-TO-HEAD TRIALS

Pertinence du comparateur – Validité externe - Éthique de la recherche

« All antipsychotics developed during the 1990s had been tested in premarketing trials against haloperidol. In their trials all of the companies used a *higher dose* of haloperidol than clinically needed. The unstated rationale was that given the side-effect profile of the new drugs, they stood their best chance of looking good if compared to high-dose halperidol »⁹⁹

équité de la comparaison dans les essais face à face

* le produit de comparaison, quand il ne s'agit pas d'un placebo, doit être un produit de référence à sa posologie optimale. Pour bien faire paraître un nouveau produit, les promoteurs vont tantôt utiliser une dose trop faible du comparateur pour en réduire l'efficacité ou une mesure moins sensible pour la même raison, tantôt une dose trop forte pour en faire ressortir les effets indésirables dose-dépendants. Ces manœuvres malhonnêtes minent la *validité externe*. Ce genre de manoeuvre scientifique passe souvent inaperçue, insidieuse mais pernicieuse

* En comparant le 'me-too' *tiotropium* (Spiriva™) à son prédécesseur *ipratropium* (Atrovent™), la mesure spirométrique du groupe sous le comparateur (ipratropium) fut faite 8-9 heures après la dernière prise alors que sa durée d'action est de 3-6 heures.¹⁰⁰

COMPARISON GROUP

« Comparison group under placebo »

groupe comparateur / de comparaison

= exposé à un traitement différent du traitement expérimental

* peut être un groupe sous placebo ou sous un *traitement de référence* qui doit être le meilleur (effectivité, sécurité, efficacité, praticité) et à dose optimale

« Groupe de comparaison sous placebo »

COMPARISON VERSUS STANDARD TREATMENT Méthologie - Essais

* standard treatment may be a comparator drug, usual care, another surgical approach, etc.

⁹⁶ Josephine Johnston. *The Scientist* 1.01.2012

⁹⁷ Goldacre et al. <http://compare-trials.org/#results> - <http://compare-trials.org/downloads/protocol.pdf>

⁹⁸ Hervé Maisonneuve, 1.1.2016

⁹⁹ *Pharmageddon*, page 134

¹⁰⁰ *Prescrire* 2006 ; 26(272) : 327

comparaison contre traitement de référence

COMPELLING

Analyse critique

= really convincing demonstration

TN : *compelling* is almost similar to *cogent* but with a touch of urgency to act upon

probant / contraignant / persuasif / irréfutable / décisif

* une déclaration d'EIM non libellé mais dont les critères chronologiques et sémiologiques sont très positifs constitue souvent une démonstration *probante* d'un nouvel EIM et a une grande valeur de signalement¹⁰¹

COMPELLING EVIDENCE

Analyse critique

preuves convaincantes / irréfutables / incontestables / contraignantes / persuasives / très fortes / prégnantes

NdT : preuves scientifiques

COMPENSATION OF VICTIMS OF CLINICAL TRIALS

Éthique de la recherche – Délocalisation – Criminologie - Essais

« Pharmaceutical majors conducting clinical trials in India have *not given compensation* to majority of the volunteers who died during the trials. Of the 671 trial deaths that were reported in 2010, 26 were directly related to the administration of the experimental medicine. The ministry has evidence of just 3 cases of compensation...

Drug Controller General-India insists that trial consents be revised to include explicit statements that the sponsor will pay for medical care and damages relating to drug injuries, including deaths and to explicitly mention liability cap coverage which the sponsor provides. The ministry has asked 44 companies to explain why they have not given the compensation, which is mandatory under the current drug laws¹⁰²»

compensation des victimes d'essais cliniques

COMPLETENESS OF AN INDIVIDUAL CASE SAFETY REPORT

ICSR completeness / informativeness

Pharmacovigilance – Notification – Informativité

= a measure of the extent of answered questions on an ADR reporting form, irrespective of their *relevance* to causality assessment

* A score is used for the *documentation grading* of an ICSR. The average score is 50%

informativité / complétude d'une observation clinique de pharmacovigilance / d'une notification d'EIM

= réponse à un maximum des questions d'un formulaire de pharmacovigilance, indépendamment de leur *pertinence* à l'évaluation de la causalité. Un score témoignant du taux de réponse constitue une mesure du *niveau de documentation*. Le score moyen est de 50%

COMPLETENESS OF TRIAL DATA

Analyse critique - Transparence

complétude / informativité des données d'essai

COMPLIANCE AS A CONFOUNDER

* a basis for the *healthy user effect*

l'observance comme facteur de confusion

« Une méta-analyse de 21 études a montré en 2006 un effet positif, en termes de *réduction de mortalité*, d'une bonne observance d'un traitement à balance bénéfices-risques positive. Mais cet effet était exactement de la même ampleur qu'une bonne observance du placebo...

Par ailleurs une bonne observance des traitements à balance bénéfices-risques défavorable se traduit par un surcroît de

¹⁰¹ Biron & Balency. *Pharmacoepidemiology Drug Safety* 1993 ; 2(6) : 579 - DOI: 10.1002/pds.2630020604 – online 2006

¹⁰² Business Standard, May 26, 2011

mortalité »¹⁰³ et souvent par des abandons en cours d'essai, abandons qui deviennent des critères secondaires d'évaluation dans l'interprétation pragmatique d'un essai

* L'observance est souvent en soi un facteur pronostique favorable, on parle alors de *l'effet de l'utilisateur sain*

COMPOSITE CARDIOVASCULAR ENDPOINT MEASURE

composite CV outcome measure

« Composite outcomes may create good advertising material but can obscure data and hinder genuine patient-centered care »¹⁰⁴

* Their main problem lies in the frequent heterogeneity of components :

a) Seriousness and relevance to patient (clinical significance) should be the same for every component:

* A composite endpoint can be of unclear, dubious relevance. For example, [death overall + non fatal infarction] is a composite outcome but *heterogenous* in seriousness, in consequences for the patient

« The problem with composite outcomes is that it assumes that each component is equivalent. The common statistical approach of using equal weights to combine disparate components of a composite end point is **overly simplistic**. One potential solution is to assign clinically meaningful weights to the components. For example, CV death might be most heavily weighted, followed by cerebrovascular events, then major myocardial infarctions...

The adjudication of MI should not be solely reliant on a diagnosis that is primarily based on biomarkers; instead, it should also include assessment of clinical consequences (seriousness). Accordingly, weighting systems should require prospective definitions based on clinical judgment and the actual effects on patients; thus, a disabling stroke should be more heavily weighted than an asymptomatic myocardial infarction that is not associated with heart failure or arrhythmia »¹⁰⁵

b) Response framed in relative and absolute terms should be similar for each component :

« Confident interpretation of composite end point results requires relatively small gradients of importance to patients and similar RRR across components. Our findings suggest that most composite end points used in CV randomised controlled trials have substantial gradients in both importance to patients and treatment effects across component end points...

Furthermore, less important outcomes provide larger contributions to the composite end point event rate and show larger treatment effects. In particular, mortality outcomes, present in almost all CV composite end points, provide the lowest event rate and show the smallest treatment effects...

Thus, an important and plausible risk of misleading conclusions associated with the use of composite end points is to attribute reductions in mortality to interventions that do not, in fact, reduce death rates... Components of greater importance to patients were associated with smaller *treatment effects* than less important ones (ex. : RRR of 8% for death and 33% for components of minor importance to patients) »¹⁰⁶

« Of 304 trials published that used composite outcomes, 221 (73%) reported a composite primary outcome and 83 (27%) reported a composite secondary outcome. Composite outcomes comprised a median of 3 (interquartile range, 3 to 4) individual outcomes; death was the most common individual outcome. The total number of individual events and the total number of events represented by the composite outcome differed in 79% of trials ... P values for composite outcomes were less than 0.05 more frequently than they were 0.05 or greater. *Death* as an individual end point made a relatively minimal contribution to estimates of effect summarized by the trials' composite end points, whereas *revascularization* made a greater contribution »¹⁰⁷

c) Objectivity, robustness of component measurements should be the same for each component :

« Some studies, including CTT publications, have increased statistical power by including 'softer' outcomes such as *coronary revascularisation* procedures. However, rates of revascularisation are less precise because of *geographical variations* in thresholds for intervention and because treatment allocation is *largely unblinded*, made apparent by the lower total and LDL cholesterol levels in people assigned to the statin arms of the clinical trials... Bias resulting from unblinding has been

¹⁰³ Rev Prescrire 2007 ; 27(288) : 782 citant Simpson et coll. BMJ 2006 ; 333(7557) : 15

¹⁰⁴ W Summerskill. Lancet 2005; 365: 13

¹⁰⁵ Krantz & Kaul. JAMA Intern Med 2015 ; 175(1) : 9

¹⁰⁶ Ferreira-Gonzales et al. BMJ 2007 ; 334 : 786 - <http://www.bmj.com/content/334/7597/786>

¹⁰⁷ Lim et al. Ann Intern Med 2008;149(9): 612 – abstract on <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18981486>

documented¹⁰⁸ for all outcomes except all cause mortality, particularly subjectively determined outcomes »¹⁰⁹

d) Baseline frequencies of each component should be the same in each group:

« Researchers often use composite outcomes in an attempt to boost statistical power but the components might be subject to clinically subjective decisions, eg, the composite of death, MI, or repeat revascularisation »¹¹⁰ - « In patients with stable coronary artery disease, an initial PCI strategy was associated with a statistically lower rate (13.9% vs. 27.0%) of the primary composite end point of death, myocardial infarction, or urgent revascularization at 5 years than medical therapy alone. The difference was driven by urgent revascularizations, which occurred in 6.3% of the patients in the PCI group as compared with 21.1% of those in the medical-therapy group. There were no statistical differences between the PCI group and the medical-therapy group in the rates of death (5.1% and 5.2%, respectively or myocardial infarction (8.1% and 12.0%).¹¹¹ »

* Combining a softer, more subjective outcome (like revascularisation, requiring a medical decision, at risk of personal opinion, medical facilities, unblinding...) with hard endpoints such as all-cause death or MI, into composite endpoints, in order to more easily reach statistical significance, is downright *misleading* and has almost become a trademark of CV trials
critère combiné d'évaluation / de jugement / d'efficacité / de comparaison; critère mixte; critère par regroupement; critère composite *anglicisme*; mesure / analyse combinée *emprunt*

« Les critères combinés peuvent bien servir de base aux messages promotionnels mais peuvent facilement occulter les résultats qui comptent pour vraiment bien soigner les patients »

* Ces critères combinés ont une validité interne et externe que si ses éléments constitutifs sont homogènes en gravité (selon les valeurs du patient), en objectivité de sa mesure, en réduction relative et absolue sous traitement, mais leur usage est répandu en pharmacologie clinique, dans la recherche effrénée de la sacrosainte 'signification statistique'

« On considère qu'un critère combiné est satisfait dès qu'un des éléments qui le composent survient mais pourtant ces divers éléments sont souvent de pertinence différente ... par exemple dans les essais d'anticoagulants après thrombose veineuse : mort ou embolie pulmonaire symptomatique ou extension du thrombus à la phlébographie »

* En somme, la majorité des critères combinés utilisés notamment en recherche CV manquent de validité externe à cause de:

a) l'hétérogénéité de la *gravité* des composants aux yeux des patients (e.g. hospitalisation contre décès toute cause, angioplastie contre infarctus fatal)

b) l'hétérogénéité des réductions *absolues*, déterminées par la valeur absolue à l'inclusion et l'effet relatif du traitement, et seulement valides en interprétation *pragmatique* (ex. : RRA variant de -3.3% pour des critères fatals/critiques/majeurs à -8% pour les critères mineurs dans un même essai),

c) l'hétérogénéité des réductions *relatives* qui de toute façon sont seulement valides en interprétation *explicative* (ex. RRR variant de -2% pour le décès à -20% pour l'angine instable dans un même essai)

d) l'hétérogénéité de l'*objectivité* dans la mesure (critères dits mous/subjectifs c. critères robustes)

COMPOSITE OUTCOME MEASURE

See COMPOSITE ENDPOINT MEASURE

COMPULSORY PATIENT DIARY

carnet-patiente obligatoire

* Afin de vérifier la prise de mesures anticonceptionnelles, quand un produit est fortement tératogène, comme pour l'isotrétinoïne (Accutane)

¹⁰⁸ Wood et al. *BMJ* 2008 ; 336 : 601

¹⁰⁹ Abramson et al. *BMJ* 2013; 347: f6123 - doi: 10.1136/bmj.f6123 – 22.10.2013 - available at <http://www.abc.net.au/catalyst/heartofthematter/download/StatinsshouldNOTbebroadedtowiderpopulation.pdf>

¹¹⁰ Ioannidis JPA et al. *Lancet* 2014 ; 383(9912): 166 - doi:10.1016/S0140-6736(13)62227-8

¹¹¹ Xaplanteris et al. 2.5.2018 - <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1803538>

COMPULSORY REPORTING *Règlementation - Pharmacovigilance*
déclaration / signalement / notification / annonce (CH) obligatoire

CONCEALMENT OF ALLOCATION

blinding of (treatment) allocation; camouflage of allocation

* introduces *selection bias* when not planned or performed properly

* The process used to ensure that the person deciding to enter a participant into a randomised controlled trial does not know the comparison group into which that individual will be allocated. It is aimed at preventing selection bias. And is a condition for implementing blinding. Some attempts at concealing allocation are more prone to manipulation than others, and the method of allocation concealment is used as an assessment of the quality of a trial

dissimulation / secret / camouflage / ignorance de l'assignation (des sujets aux traitements)

* Le compte-rendu de tout essai avec tirage au sort et double insu doit en décrire les modalités de l'allocation et la surveillance de l'insu auprès des soignants, des évaluateurs et des participants

CONCERNING SIGNAL

Pharmacovigilance

signal inquiétant

CONCORDANT AND DISCORDANT TRIALS

Synthèse

essais concordants et discordants

CONDITIONAL APPROVAL conditional NDA approval (USA); conditional NDS approval (CA)

Règlementation – AMM – Délinquance des entreprises

= New Drug Application occurring before completion of conclusive clinical trials when there seems to be some urgency (sic) to market a promising new drug. Most often equivalent to *accelerated approval* or *facilitated approval*

« Concerns about potentially inaccurate assessments of the benefit–risk ratios led the FDA, beginning in approximately 1970, to *condition* some approvals on the conduct of postapproval (phase 4) confirmatory studies. The proportion of new drugs that were subject to these *postapproval obligations* increased from approximately 30% in the early 1980s to approximately 80% in the early 2000s...

Unfortunately, the performance of these follow-up studies has often been markedly delayed or not initiated at all. Gemtuzumab ozogamicin was approved in 2000 for the treatment of pediatric leukemia on the basis of limited data, but it was withdrawn from the market in 2010 after confirmatory trials initiated in 2004 showed increased mortality and no efficacy...

Concern over the timely conduct of postapproval studies led Congress to strengthen the enforcement authority of the FDA in the FDA Amendments Act of 2007. However, as recently as 2011, postmarketing-study commitments for more than 40% of drugs had not yet been started, whereas the number with delays had doubled since 2007 to approximately 13% »¹¹²

autorisation de mise sur le marché / AMM conditionnelle

« Le médicament doit répondre à des besoins médicaux non satisfaits : une affection pour laquelle il n'existe pas de méthode satisfaisante de diagnostic, de prévention ou de traitement autorisée, pour laquelle le médicament concerné apportera un avantage thérapeutique majeur »¹¹³ selon la Commission européenne

CONDITIONAL APPROVALS AND POSTAPPROVAL OBLIGATIONS (FDA) *Règlementation non respectée – Délinquance des entreprises – La vitesse tue*

« Concerns about potentially inaccurate assessments of the benefit–risk ratios [by accelerated approval] led the FDA, beginning in approximately 1970, to condition some approvals on the conduct of postapproval (phase 4) confirmatory studies...

¹¹² Darrow et al. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMhle1311493>

¹¹³ *Prescrire*. 2006 ; 26(274) : 544

The proportion of new drugs that were subject to these *postapproval obligations* increased from approximately 30% in the early 1980s to approximately 80% in the early 2000s. Unfortunately, the performance of these follow-up studies has often been markedly delayed or not initiated at all...

For example, gemtuzumab ozogamicin was approved in 2000 for the treatment of pediatric leukemia on the basis of limited data, but it was withdrawn from the market in 2010 after confirmatory trials initiated in 2004 showed increased mortality and no efficacy ». Good example of a *deadly medicine* withdrawn 10 years too late. Speed (of approvals) kills
autorisations conditionnelles et obligations post-AMM

CONDUCT OF TRIALS

* today most trials are designed, *conducted*, analyzed and reported by the sponsors of the study drug
* it is difficult if not impossible for the reader of a sponsored trial report to know exactly the actual conditions of the trial conduct

conduite / déroulement des essais

* de nos jours les essais cliniques contrôlés se déroulent sous la coupe des sponsors de médicaments prometteurs

* dans les faits, la *conduite* est sous-traitée à des sociétés de recherche clinique sous contrat, alias CRO, et délocalisée dans des pays en développement en Asie, en Europe de l'Est et en Amérique du Sud

* il est difficile sinon impossible pour le lecteur du compte-rendu d'un essai sponsorisé de connaître exactement les conditions actuelles de son déroulement

CONFIDENCE INTERVAL

Statistique

« A measure of the uncertainty around the main finding of a statistical analysis. Estimates of unknown quantities, such as the odds ratio comparing an experimental intervention with a control, are usually presented as a point estimate and a 95% confidence interval. This means that if someone were to keep repeating a study in other samples from the same population, 95% of the confidence intervals from those studies would contain the true value of the unknown quantity...

Alternatives to 95%, such as 90% and 99% confidence intervals, are sometimes used. Wider intervals indicate lower precision; narrow intervals, greater precision »¹¹⁴

intervalle de confiance

CONFIRMATION BIAS

confirmatory bias

= a tendency of people to favor information and interpretation that confirms their deeply entrenched beliefs, existing positions or favorite hypotheses, or of people with vested interests in positive results

biais de confirmation

CONFLATION

Lecture critique

TN : Neologism derived from conclusions and inflation

* *deflation* of adverse reactions is often associated with *conflation* of benefits
= overconfident misinterpretation of inadequate evidence¹¹⁵

= exaggerated, inflated conclusions, maximising benefits and benefit/harm; this phenomenon is rampant in the medico-pharmaceutical literature, especially in – but not limited to – trials and systematic reviews funded by the manufacturer of the study drug or written by sponsored opinion leaders. This technique is mastered by corporate ghostwriters and spindoctors. It encompasses selective, biased, distorted reporting

¹¹⁴ <http://www.cochrane.org/glossary/5#term204>

¹¹⁵ Neil Arya, 2007

« Our results demonstrate a strong association between authors' published positions on the safety of calcium-channel antagonists and their financial relationships with pharmaceutical manufacturers »¹¹⁶ - They found that industry funded studies were overwhelming (96%) likely to conclude that the drug was safe whereas by contrast, only 37% of industry-independent research found the drugs safe¹¹⁷ - The absolute conflation difference in this example is $96 - 37 = 59\%$

conflation; embellissement

= interprétation *exagérée* des résultats dans la conclusion d'une publication, à l'avantage des promoteurs ou des chercheurs
= écart entre les résultats et leur interprétation pour les *embellir*

« Les explications [des faits qui sont rapportés] sont pratiquement toujours inexactes, excessives en même temps, voire totalement erronées »¹¹⁸

* Par exemple dans les essais financés par l'industrie les résultats sont 24% plus favorables au produit étudié que dans les essais financés autrement, et les conclusions sont 31% plus favorables; la conflation – écart entre résultats et conclusions - est donc de 7%, selon une méta-analyse de la Cochrane¹¹⁹

* C'est un mal, pourtant non nécessaire, qui est devenu épidémique et afflige une majorité des discussions, conclusions ou résumés dans la documentation biomédicale, notamment quand une étude est financée par le fabricant du produit étudié, mais aussi dans les études par subventions au mérite quand les conclusions peuvent mousser la carrière universitaire des auteurs

CONFLATION IN A THIRD OF PUBLISHED TRIALS REVEALED BY REANALYSIS

Conflation – Éthique de la recherche

« We identified 37 eligible reanalyses in 36 published articles, 5 of which were performed by entirely independent authors (2 based on publicly available data and 2 on data that were provided on request; data availability was unclear for 1). Reanalyses differed most commonly in statistical or analytical approaches (n = 18) and in definitions or measurements of the outcome of interest (n = 12)...

Four reanalyses *changed the direction* and 2 *changed the magnitude* of treatment effect, whereas 4 led to changes in *statistical significance* of findings. Thirteen reanalyses (35%) led to *interpretations different* from that of the original article, 3 (8%) showing that *different patients* should be treated; 1 (3%), that *fewer patients* should be treated; and 9 (24%), that more patients should be treated...

Few reanalyses were published to date and only a few were conducted by entirely independent authors. 35% of published reanalyses led to changes in findings that implied *conclusions different* from those of the original article about the types and number of patients who should be treated »¹²⁰

la conflation dans un tiers des essais publiés révélée par réanalyse

* les conclusions sont donc trompeuses dans un tiers des essais publiés puisqu'une réanalyse révèle des changements dans la direction de l'effet ou dans son amplitude, dans sa signification statistique, ou encore dans le nombre ou le choix des patients à traiter

CONFLATION'S NINE STEPS

Essais sponsorisés

- a) *raw data* collection and analysis by inhouse or CRO statistician
- b) presentation of selected '*facts*' by inhouse or CRO statistician
- c) preparation of *manuscript*, shown to intended 'authors'

- d) writing of *abstract* withing the paper
- e) writing of final *conclusions* of article and abstract
- f) choosing of final *title*

¹¹⁶ Stelfox et al. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199801083380206>

¹¹⁷ Arthur Schafer, communication, 2013

¹¹⁸ Alain Froment. *Prescrire* 2000;20 (205) :1-2

¹¹⁹ Lundh et coll. Sur <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.MR000033.pub2/full>

¹²⁰ Ebrahim et al. *JAMA*. 2014;312(10):1024 - doi:10.1001/jama.2014.9646

- g) publication of *article* in prestigious journal
- h) publication of covering *editorial*
- i) citation by professional *journals*
- j) citation by the mainstream *press*

les neufs étapes de la conflation

- a) les *données brutes* sont utilisées pour une présentation sous forme de statistiques, de graphiques, de tableaux; les données brutes sont trop souvent confidentielles et considérées propriété intellectuelle du commanditaire
- b) les *faits* sont préparés par les rédacteurs et statisticiens d'entreprise (fabricant ou société de recherche clinique)

c) le *manuscrit* de l'article est préparé par le rédacteur d'entreprise et montré aux futurs signataires pour 'commentaires et approbation'

d) le *sommaire* est trop souvent la seule partie lue par les cliniciens pressés; il met en valeur les résultats positifs et occulte les résultats négatifs

e) la *conclusion* de l'article et du sommaire est trop souvent plus enthousiaste que les faits observés ne le lui permettent, allant jusqu'à dire le contraire de ce qui a été trouvé

f) le *titre* final de l'article – parfois choisi avant même de voir les résultats - est trop souvent évocateur d'un résultat positif, même si les faits disent le contraire

g) l'*article* est *publié* dans une revue prestigieuse, qui bénéficie de l'achat massif de tirés-à-part

h) un *éditorial de couverture* – dont l'auteur est trop souvent choisi par le sponsor, ne fait qu'empirer les exagérations et les occultations

i) les *citations* par les revues professionnelles se limitent trop souvent à la conclusion de l'article ou – encore pire - à celle du résumé

j) les *citations* par les médias grand public tombent le plus souvent dans le sensationnalisme voire la démagogie; les conférences de presse sont le plus souvent convoquées par le sponsor ou par des meneurs d'opinion commandités

CONFLICTED INVESTIGATORS, TRIAL DESIGNS, AND REVIEWS

« Conflicted investigators (eg. Those with professional conflicts or industry support) could *design* a study protocol in a way that would favour the outcomes that they want to obtain. Industry-supported reviews obtain favourable results more often than do other systematic *reviews*, the difference lies more in the interpretation of results »¹²¹

chercheurs intéressés, conceptions d'essais, et synthèses

« Les chercheurs en conflit d'intérêt (professionnel ou industriel) peuvent concevoir un protocole de façon à favoriser les résultats qu'ils souhaitent obtenir. Les synthèses systématiques au financement industriel aboutissent plus souvent à des conclusions favorables que les autres synthèses, la différence résidant surtout dans l'interprétation des résultats »

CONFOUNDER IN CASE-CONTROL STUDIES

facteur confondant / de confusion dans les études cas-témoins

= une tierce variable liée de manière indépendante à la fois au trouble qui définit le 'cas' (variable déterminée, maladie) et au facteur d'exposition étudié (variable déterminante, médicament suspect)

CONFOUNDING FACTOR

Épidémiologie - Essais

facteur confondant / de confusion

= facteur lié de manière indépendante à chacun des deux éléments / variables dont on étudie la corrélation / la relation¹²²

* Ainsi, une étude d'observation qui démontre une association entre la prise de statine (variable déterminante) et le risque de mortalité (variable déterminée) est sujette à l'effet dit de l'utilisateur sain (facteur confondant), les personnes qui prennent soin

¹²¹ Ioannidis JPA et al. *Lancet* 2014 ; 383(9912): 166 - doi:10.1016/S0140-6736(13)62227-8

¹²² *Prescrire* 2009 ; 29(310) : 618

de leur santé - et ont les moyens de le faire - sont souvent les mêmes qui prennent religieusement une statine en prévention primaire et ont une meilleure santé et une plus grande espérance de vie de toute façon

CONGENITAL

Génétique - Tératovigilance

congénital

= manifeste à la naissance, ou décelé pendant la grossesse par échographie ou autres analyses. Peut être transmise génétiquement ; ou acquise durant la grossesse (objet de la *tératovigilance*)

CONSENSUS DOCUMENT

Nosologie

« The DSM is a *consensus document*, which makes it *unscientific* »¹²³

document consensuel

CONSOLIDATED STANDARDS FOR REPORTING TRIALS ; CONSORT

Essais

« Consort Statement-Based Template »

critères de qualité des comptes rendus des essais contrôlés randomisés;¹²⁴ normes de publication des essais thérapeutiques ; exigences consolidées pour publier les essais cliniques ; CONSORT

« Grille basée sur la déclaration Consort »

CONTRACT RESEARCH

Voir aussi CLINICAL RESEARCH ORGANIZATION

recherche en sous-traitance

CONTRACT RESEARCH ORGANIZATION; CRO

Essais – Sous-traitance – Conflits d'intérêts structurels

clinical research organization; CRO

« CRO staff is under contract with the manufacturer »

organisme contractuel de recherche; société (prestataire) de recherche sous contrat; sous traitant en mise au point clinique; organisme de recherche (clinique) en sous-traitance / à forfait; CRO *emprunt répandu*

N.d.T. CRO de *développement clinique* est un double emprunt sémantique

« Le personnel des CRO est en relation contractuelle avec le fabricant »

* La situation de conflit d'intérêts crève les yeux, ce genre d'organisme a tout avantage à produire des résultats favorables au produit étudié et obtenir ainsi d'autres contrats du promoteur

* Ces sociétés privées offrent plus que la mise au point clinique, leurs services peuvent aller de la recherche pré-clinique jusqu'aux stratégies de promotion. Elles sont souvent responsables de la logistique des méga-essais multi-centriques de plus en plus délocalisés dans des pays en développement où les traditions scientifiques et éthiques sont douteuses

CONTRADICTORY RESULTS OF CLINICAL TRIALS

Analyse critique

résultats discordants des essais cliniques

CONTROL GROUP

comparator group

= in a controlled trial, the group unexposed to the experimental intervention, to the *study drug* ; it is however exposed to all other trial conditions, including a placebo of the study drug, a sham intervention, a lower dose of the study drug, or another drug serving as comparator in so-called *head-to-head* trials

¹²³ Deadly Medicines... page 192

¹²⁴ P Brindel et coll. <http://eb.medicine.univ-paris5.fr/moodle/course/view.php?id=2>

groupe témoin

NdT : *pl* groupes témoins

CONTROL GROUP

= the comparison group, in drug-trials, not being given the studied drug¹²⁵

groupe témoin / de référence / de comparaison / contrôle *anglicisme*

CONTROL GROUP ADHERENCE

control group compliance; negative compliance

Mesure de contrôle - Essais

* this group should receive 0% of the active study-drug, and also be exposed to other experimental conditions including a placebo; negative compliance is 100 minus percentage exposed inadvertently to study drug. If 5% of control group takes the study drug, negative compliance or control adherence is 95%

See also ACTIVE GROUP ADHERENCE

adhérence du groupe témoin; observance négative

* par exemple si 90% du groupe traité prend la forme active d'un médicament et 10% du groupe témoin en prend aussi, on dira que l'observance totale au protocole est de 80%

CONTROL PERIOD

Épidémiologie

* Opposite of *hazard period*

période témoin

* Par opposition à *période à risque*

CONTROLLED OBSERVATIONAL STUDY

Épidémiologie

étude observationnelle / d'observation contrôlée

CONTROLLED TRIAL

Essais

controlled clinical trial

1. Comparative trial; trial featuring a control group

essai (clinique) contrôlé / comparatif; expérimentation comparative

* dont l'une des nombreuses mesures de contrôle est la comparaison avec un groupe témoin (placébo ou un groupe comparateur actif ou les deux). C'est son sens restreint

2. Using control measures

essai (clinique) contrôlé

* C'est son sens habituel. Ces mesures comprennent :

- a) groupe témoin / de comparaison;
- b) tirage au sort / assignation aléatoire / randomisation;
- c) dissimulation de l'assignation (simple ou double insu);

d) uniformisation des conditions expérimentales / des co-traitements / de la prise en charge / des conditions de soins;

e) uniformisation des critères d'évaluation / de jugement

f) observance du protocole, positive chez les traités, négative chez les témoins, sans attrition;

f) analyses statistiques

* ce genre d'étude peut se comparer aux essais d'une nouvelle voiture sur une piste de course bien entretenue et par beau

¹²⁵ <http://www.who-umc.org/graphics/25301.pdf>

temps; les performances et la consommation d'essence ne seront pas les mêmes en conduite habituelle par un conducteur moyen. L'essai clinique contrôlé bien construit, bien conduit et bien analysé permet d'estimer l'*efficacité*, mais pas l'*effectivité*. Quand l'essai est fortement biaisé, l'efficacité devient douteuse.

CONTROLLED TRIALS AS MARKETING TOOLS

randomized clinical trials as marketing tools

Promotion – Essais

“Randomized clinical trials have become the primary *marketing tools* of pharmaceutical companies. They are the fuel that powers bandwagons, helped by the fact that company trials in which the drug fails to beat the placebo commonly do not see the light of day »¹²⁶

« Companies have managed to turn controlled trials inside out, neutering their potential to show that some currently fashionable drugs don't work and transforming them into a means to sell worthless remedies »¹²⁷

“Clinical trials serve as disease mongering instruments merging trials and publicity. Drug testing is being intertwined with disease marketing. The various phases of randomized controlled trials are increasingly linked to particular phases in *marketing*”¹²⁸

« A deeper structural concern is the dynamic shift that takes place when clinical trials are run by industry in order to grow markets ... Clinical trials become machinery for generating evidence for generating prescriptions.. The potential marketable evidence gained via clinical trials is the determining factor in running the trial in the first place »¹²⁹

les essais contrôlés comme outils de promotion

CONVENIENCE SAMPLE

Épidémiologie

échantillon de convenance / de commodité

CONVINCING ADVERSE DRUG REACTION CASE REPORT

conclusive / definitive ADR case report

Pharmacovigilance - Imputabilité

= whose confidence in causality of adverse event by suspect drug is > 95% (definite)

« Three convincing ADR case reports are just as good as 10 inconclusive reports... »

« Some ADRs are *definitive* (“between-the-eyes” reactions, Aronson & Hauben, *BMJ* 2006 ; 332 :1267). For example, a death that occurred within minutes of injection of technetium (99mTc) fanolesomab (FDA 2009) and a death that occurred immediately after the intravenous administration of bismuth tartrate (Curtis. *JAMA* 1930; 95(21): 1588) »¹³⁰

notification / déclaration / observation clinique probante d'EIM

« Trois observations très probantes d'un nouvel EIM valent bien 10 observations peu probantes... »

Voir aussi IMPUTABILITY SCALE

CONVINCING EVIDENCE

preuve convaincante; élément convaincant de preuve

CONVINCING RESULT

convincing / conclusive evidence / outcome

résultat probant / concluant

* Il inspire confiance dans l'interprétation scientifique d'un résultat obtenu par une démarche elle aussi scientifique

¹²⁶ David Healy. *JAMA* 2008;300:1069

¹²⁷ David Healy. *Pharmageddon*, page 65

¹²⁸ Trudy Dehue. *The Depression Epidemic*, Université de Groningen, Pays-Bas

¹²⁹ Joseph Dumit. *Drugs for life*, page 93

¹³⁰ Onakpoya et al. *BMC Medicine* 2015; 13: 26 - doi:10.1186/s12916-014-0262-7 – full at <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/13/26>

COOKING OF DATA

Éthique de la recherche

torturing of data; tampering / tinkering / fiddling with data

* type of biomedical research misconduct

bidouillage / trituration des données

* type d'inconduite en recherche biomédicale

COPPER INTRA UTERINE DEVICE ; Cu IUD

Matéiovigilance

stérilet / dispositif intra-utérin au cuivre

CORE COMPETENCY IN DRUG SAFETY

Pharmacovigilance – Médecine pharmaceutique

* applies especially to *drug safety officers* in industry, whether they be trained in medicine, pharmacy or pharmacology. Also relevant to drug safety officers in governmental pharmacovigilance centers. Both should be able to knowledgeable discuss valuable ADR case reports with a reporting health professional, both orally and in writing

compétence essentielle en pharmacovigilance

CORE CURRICULUM

Formation médicale initiale en pharmacologie

corpus de formation minimal

* le corpus de formation initiale et continue en pharmacologie clinique et en pharmacovigilance est lamentablement insuffisant dans les facultés de médecine

* une enquête française a recensé le nombre d'heures d'enseignement pharmacologique dans la formation initiale des facultés de médecine : la moyenne nationale était de 67,6 heures, soit 11,3 heures par an par étudiant pendant 6 ans dont 7,1 heures pour la pharmacovigilance¹³¹, alors que les EIM constituent l'une des 5 plus importantes causes de décès en Occident

CORE PHARMACOVIGILANCE CURRICULUM

Formation initiale et continue – WHO-UMC

« Terms of Reference of the *WHO Collaborating Centre for Pharmacovigilance in Education and Patient Reporting* include development and maintenance of a *core pharmacovigilance curriculum*, to be part of the university curriculum for pharmacy, medical and paramedical professions, and training and promotion along with research in the area of patient reporting »¹³²

tronc commun d'enseignement de la pharmacovigilance

CORE SAFETY INFORMATION

Règlementation - Pharmacovigilance

* of a drug product. It is prepared by the manufacturer, contains all relevant safety information, and should appear in all product labels worldwide

information de pharmacovigilance de base

CORPORATE SCIENTIST

industry scientist

chercheur en industrie

CORRELATION DOES NOT MEAN CAUSATION

Statistique

« Correlation - in its most used version, due to Pearson - is a measure of how two quantities can be observed to be in linear dependence on one another. It is a very common quantity to report the results of scientific studies. Researchers try to evidence

¹³¹ Jaillon P. *Thérapie* 2006; 61(5): 439

¹³² *Upsala Reports* 62 (2013) at <http://www.who-umc.org/graphics/27720.pdf>

the presence of a correlation between two phenomena as a preliminary step to investigating whether one can be the cause of the other. There is of course nothing wrong in measuring correlation. The problem is of course when interpreting the results »¹³³

* Pearson's so-called correlation 'r' coefficient should be squared into the so-called determination coefficient 'r²' to express the proportion (percentage) of variations of variable 'y' that is linearly determined (i.e. numerically explained) by another variable 'x' for simple regression, and use the coefficient of multiple determination 'R²' for multiple regression reporting, according to SAMPL guidelines¹³⁴

For example an $r = 0.90$ means that 81% of variations of 'y' are determined by variations of 'x'. If the correlation is statistically significant, the next step for the scientist is to eliminate all possible sources of bias and confounders, before attributing *causality*

* It is a common error for clinical research authors and their readers to think that r – rather than r^2 – is the parameter that expresses the strength of a correlation. It is an example of the *statistical innumeracy* of medical authors (ghosted or not) and their medical readers

corrélation ne veut pas dire causalité

* Quand on lit un graphique présentant une corrélation linéaire, on doit mettre le r de Pearson au carré – si l'auteur ne l'a pas déjà fait – pour obtenir le coefficient dit de détermination r^2 afin de connaître la proportion (pourcentage) des variations de y qui est numériquement expliquée (déterminée, en jargon statistique) par les variations de x (ou vice-versa)

* Reste au chercheur à éliminer toutes les sources de biais et de facteurs confondants avant de conclure à un lien de causalité

* L'ignorance de la distinction entre le r et le r^2 fait partie de l'*innumérisme statistique* des auteurs (prête-noms ou authentiques) en recherche clinique et de leurs lecteurs

CORRUPTION OF THE RCT

« The changing climate in healthcare is inextricably linked to the controlled trial... where statistical surgery and data suction can give you figures to die for »¹³⁵

dévoisement de l'ECC

COSMETICS SAFETY POSTMARKETING SURVEILLANCE

cosmétovigilance

= surveillance des effets indésirables des cosmétiques, des produits d'hygiène et de tatouage

COST-BENEFIT ANALYSIS

Pharmacoeconomie

analyse coût-avantage

= comparaison des coûts et des résultats de différentes interventions, exprimés en unités monétaires

COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS

Pharmacoeconomie

analyse coût-efficacité

= comparaison des coûts et des résultats d'interventions, se basant sur le principal critère d'efficacité

COST-UTILITY ANALYSIS

Pharmacoeconomie

analyse coût-utilité

= comparaison des coûts et des résultats de différentes interventions sur la morbidité et la qualité de vie

COX MODEL

cox proportional hazard regression model

¹³³ http://www.science20.com/quantum_diaries_survivor/correlation_causation_independence-98944

¹³⁴ <http://www.equator-network.org/wp-content/uploads/2013/03/SAMPL-Guidelines-3-13-13.pdf>

¹³⁵ David Healy, 28.7.2015

Statistique – Courbe de survie

modèle de survie de Cox; modèle (de régression) de Cox à risques proportionnels;

= modèle d'analyse dite de survie utilisant un modèle à risques proportionnels; elle étudie le temps écoulé jusqu'à la survenue d'un événement (la mort, une complication de maladie) et permet de tenir compte de l'influence de covariables

« Le modèle de Cox est une méthode de régression multivariée au même titre que les modèles de régression logistique ou de régression linéaire, qui consistent tous à modéliser le phénomène que l'on étudie, c'est-à-dire la variable Y caractérisant l'événement par une fonction de plusieurs autres variables caractérisant les facteurs de risque et de confusion potentiels. La variable Y est souvent appelée *variable dépendante*, tandis que les autres sont appelées variables indépendantes (ou prédicteurs)...

Le modèle de Cox décrit la fonction de risque instantané (*hazard*) en fonction de prédicteurs. Il exprime la fonction de risque instantané de l'individu *i* ayant un vecteur de *p* variables explicatives sous une forme multiplicative c'est-à-dire comme le produit d'une fonction de risque de base, commune à tous les individus, et d'une fonction de régression explicitée paramétriquement... »¹³⁶

« Technique de *régression multiple* adaptée aux données de *survie*. Dans un essai thérapeutique, le modèle de Cox est utilisé pour rechercher l'effet traitement en ajustant ou pas sur des covariables. Le modèle de Cox, comme toutes les méthodes multivariées, permet de corriger la mesure de l'effet du traitement par les effets qu'auraient pu induire d'éventuelles différences existant au niveau de covariables...

Le modèle de Cox estime le rapport du *risque de défaillance* (RD) ou *hazard ratio* (HR) lié au traitement »¹³⁷

CREDIBILITY INTERVAL

Statistique

= Bayesian analog to confidence interval

intervalle de crédibilité

= Étendue des valeurs autour de l'estimation centrale d'un paramètre, construite à partir des méthodes bayésiennes.

L'intervalle de crédibilité est l'équivalent bayésien de l'intervalle de confiance, dont l'interprétation est toutefois légèrement différente. Par exemple, un intervalle de crédibilité à 95 % (0,82-1,36) autour d'un rapport des cotes de mortalité signifie qu'il y a une probabilité de 0,95 que le rapport des cotes dans la population se situe entre 0,82 et 1,36¹³⁸

CREDIBILITY OF PUBLISHED TRIALS AND REVIEWS

« The *credibility* of findings from *individual trials* and from *summaries of trials* examining a similar research question (that is, systematic reviews and meta-analyses) has been undermined by numerous reporting biases in the published medical literature. Reporting biases are often difficult to detect, but have the potential to discredit earnest efforts towards evidence based decision making...

Unpublished and misrepresented studies make it difficult to determine the true value of a treatment. Two basic problems of representation are driving growing concerns about relying on published research to reflect the truth :

a) The first is no representation (*invisibility*), which occurs when a trial remains unpublished years after completion

b) The second is distorted representation (*distortion*), which occurs when publications in medical journals present a biased or misleading description of the design, conduct, or results of a trial »¹³⁹

crédibilité des essais et synthèses publiés

* *l'invisibilité* des résultats non publiés et la *déformation* dans la présentation de ceux qui le sont, contribuent à miner la crédibilité des essais individuels et des synthèses méthodiques rédigés en sous main par les promoteurs ou par les meneurs d'opinion qu'ils financent directement ou indirectement...

¹³⁶ <http://www.em-consulte.com/rmr/article/157267>

¹³⁷ <http://www.spc.univ-lyon1.fr/polycop/courbes%20de%20survie.htm>

¹³⁸ [http://htaglossary.net/intervalle+de+crédibilité+\(n.m.\)](http://htaglossary.net/intervalle+de+crédibilité+(n.m.))

¹³⁹ Doshi et al. *BMJ* 2013;346:f2865 - doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f2865> - <http://www.bmj.com/content/346/bmj.f2865>

CREDIBLE INTERVAL

Statistique

confidence interval

intervalle de confiance

CRITERIUM

critère

CRITICAL DOSE

Pharmacovigilance - Imputation

« The adverse event onset occurred 4 days after increasing daily dosage from 20 to 40 mg », the critical dose is the first increase in dosage

Voir aussi TIME TO ONSET

dose critique

= moment de la prise ou dose administrée d'un produit suspect qui sert à calculer le *délai d'apparition*. Ce peut être :

- (a) la première dose ou la première augmentation posologique
- (b) la dernière dose en cas de syndrome de rebond ou sevrage
- (c) la première dose d'un second produit, suspecté d'interaction avec un premier produit

« L'évènement indésirable débuta 4 jours après augmentation de la posologie quotidienne de 20 à 40 mg »

CRITICAL EVENT COMMITTEE

- Essais

comité de validation des critères de jugement

= comité actif durant la conduite d'un essai clinique

* il doit être indépendant du sponsor, et doit valider à l'insu les critères d'évaluation prévus, sauf en ce qui concerne les évènements indésirables graves

CROSS-SECTIONAL STUDY

Épidémiologie

étude / enquête transversale

CROSSOVER RATE

non-compliance rate; switching rate

Essais – Source de biais – Observance négative

* when patients under placebo or other control conditions starts taking the study drug given to the treatment group, inadvertently or otherwise, the rate is the number of noncompliant patients literally changing or 'switching' group

* if *positive compliance* is the *per protocole* exposure to the treatment drug only in the treated group, then *negative compliance* describes either some exposure to the study drug in the control group, or non optimal exposure in the treatment group

taux de croisement / de mésobservance / de changement de groupe

CROSSOVER TRIAL

Essais

* as opposed to a *parallel* design

essai (en) croisé / en chassé-croisé

= Plan expérimental en vertu duquel un groupe reçoit le produit expérimental d'abord puis le placebo ensuite, l'autre groupe reçoit le placebo en premier, suivi du produit expérimental. La valeur probante de ce design est supérieure à celle des *essais en parallèle*, toutes autres mesures de contrôle égales d'ailleurs. La séquence est assignée au hasard. L'industrie évite ces plans parce qu'ils doublent la durée des essais et augmentent les coûts et prolongent la période d'évaluation clinique pré-AMM

CRUDE PREVALENCE

Statistique – Épidémiologie
prévalence brute

CUMULATIVE ADVERSE DRUG REACTION

Pharmacovigilance
effet indésirable médicamenteux cumulatif

CUNNING DURING TRIALS

Éthique de la recherche
roueries durant les essais

CURRENT SITUATION IN PHARMACOVIGILANCE

état des lieux de la pharmacovigilance ; situation actuelle en pharmacovigilance

CUT-OFF POINT

seuil limite

CUTOFF

limite

DAILY PILL TO LENGTHEN LIFE : WHICH UTILITY REQUIRED ?

Pharmacoeconomie

« A recent study performed in London, UK, attempted to determine the utility of taking a pill daily by interviewing 360 people in public streets in North West London.¹⁴⁰ In that study, participants answered a questionnaire to determine the amount of life they would need to gain to take a preventive pill for the rest of their life...

The median increase required was 6 months, with an interquartile range from 1 to 36 months; 12% had extreme disutility (requiring more than a 10-year increase in life expectancy), whereas 34% required less than a month increase »¹⁴¹...

* If the interviewed were aged 50, it would mean taking a preventive pill daily for 30 years if their life expectancy was 80 years. If for example a daily statin prolongs life by 1 day for every year of treatment, after 30 years the life gain will be of 30 days or 1 month, 5 months short of the median increase of 6 months found in the aforementioned utility survey in London...

The problem is that statins have not been demonstrated to prolong life at all in primary prevention, in women and in the aged ; in middle-aged coronary male patients the life extension expected in clinical settings is unconvincing and minimal even if statistical gains in experimental conditions have been presented in some company-sponsored trials

la pilule quotidienne pour prolonger la vie : quelle utilité requise ?

DAMAGE OF AN ORGAN

organ damage
Pharmacovigilance
atteinte d'un organe

DATA COLLECTION CUT-OFF DATE

date de cloture de collecte des données

DATA DREDGING

Voir DATA MINING

¹⁴⁰ Fontana et al. *Circulation* 2014; 129: 2539 – doi: 10.1161/ CIRCULATIONAHA.113.007595

¹⁴¹ Hutchins et al. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015; 8:00-00 - DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.114.001240

DATA DRIVEN BENEFITS

bénéfices basés sur des données factuelles / sur des faits (probants) / sur des preuves

DATA EXTRACTION TEMPLATE

grille d'extraction des données

DATA FUDGING

truquage des données

DATA MINING

Épidémiologie sur données secondaires

= exploration of a database looking for differences, correlations, without a predefined working hypothesis

exploration de base de données; pêche à la ligne *fam*

DATA MINING ABUSE

Épidémiologie - Pharmacovigilance

data dredging abuse; p-hacking; fishing expedition *fam*

« The temptation is all but irresistible to identify associations within computer-analyzed data that are informed neither by clinical experience nor a plausible theory of causation »¹⁴²

abus dans l'exploration de bases de données; pêche à la ligne *fam*

= abus d'interprétation d'une recherche conduite sans hypothèse précise dans une base de données informatisées

* en espérant découvrir quelque association, quelque facteur de risque dont on exagère souvent l'ampleur et l'importance, sans éliminer les facteurs de confusion, sans tenir compte de l'expérience clinique ni de la plausibilité biologique

DATA MINING COHORT

Pharmacoépidémiologie

fishing cohort

cohorte exploratoire; cohorte de type pêche à la ligne *plus familier*

= conçue sans hypothèse de départ

* les résultats éventuels n'ont pas la même valeur scientifique, ne sont pas aussi probants, que ceux basés sur une cohorte prédéfinie en exploitant une base de données, on les dit exploratoires

DATA MINING IN PHARMACOVIGILANCE

Pharmaco-épidémiologie

« Data mining of the FDA's adverse event reporting system, the Adverse Event Reporting System (AERS), is useful for examining statin-associated *muscular* and *renal* adverse events. The data strongly suggest the necessity of well-organized clinical studies with respect to statin-associated adverse events.

Based on 1,644,220 Adverse Event Reports from 2004 to 2009, signals were detected for 4 statins with respect to *myalgia*, *rhabdomyolysis*, and an increase in *creatine phosphokinase* (CPK) level, but these signals were stronger for *rosuvastatin* than pravastatin and atorvastatin »¹⁴³

exploration de données en pharmacovigilance

* On recherche des signaux dans une base de notifications spontanées (*safety database*) ou dans une base de données médicales, hospitalières et pharmaceutiques (*health database*), constituées majoritairement de réclamations pour remboursement (*claims database*). Cette approche s'est historiquement avérée moins souvent utile, pour découvrir les premiers *signaux*, qu'un programme bien organisé de notification spontanée

DATASET

Statistiques

fichier / ensemble de données

¹⁴² Iona Heath. *CMAJ* 2011, 183(7): 776 and Davey Smith GD & Phillips AN. *BMJ* 1992;305:757

¹⁴³ Sakaeda T et al. *PLoS ONE* 2011 ; 6(12): e28124 – Site <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0028124>

DEAR DOCTOR LETTER

TN : now obsolete

Dear Healthcare Professional Letter

Pharmacovigilance – Règlements

lettre aux professionnels de santé

N.d.T. *Lettre Cher Docteur* est maintenant vieilli

= message imprimé, désormais numérique, expédié par un fabricant, généralement sur l'ordre ou à la demande d'une autorité sanitaire, pour communiquer de nouveaux renseignements concernant un de leur produits et rendre son usage plus sécuritaire, telles une alerte de pharmacovigilance ou de nouvelles restrictions d'emploi

* C'est une manœuvre plus défensive (contre les recours légaux) qu'instructive car une majorité des prescripteurs ne les lisent pas ou n'en tiennent pas compte, et il arrive même que la promotion du produit en question soit simultanément intensifiée pour contrecarrer une éventuelle chute du chiffre d'affaires, surtout quand plane une menace de retrait du marché ou de restriction d'emploi d'un produit *défectueux* (au sens large du terme). Le cynisme des entreprises est sans limite.

DECHALLENGE; De

Notification d'EIM – Critère d'imputation

= Withdrawal, discontinuation of a suspect product from a patient's therapeutic regimen

déchallenge ; Dé

DECISIVE ARGUMENT

argument décisif / déterminant

DEFINED DAILY DOSE; DDD

Pharmaco-épidémiologie

= DDD / thousand population/day – It is a more useful measure of *drug utilisation* than prescription counts. It shows how many people, in every thousand citizens, are taking the standard dose of a drug every day¹⁴⁴

« DDD is the assumed average maintenance dose per day for a medicine used for its main indication in adults. DDDs are assigned to each active ingredient(s) in a given therapeutic class by international expert consensus. For instance, the DDD for oral aspirin equals 3 grams, which is the assumed maintenance daily dose to treat pain in adults...

DDD's do not necessarily reflect the average daily dose actually used in a given country. DDDs can be aggregated within and across therapeutic classes of the Anatomic-Therapeutic Classification (ATC) »¹⁴⁵

dose quotidienne standardisée; DDD *emprunt accepté*

* statistique utile pour comparer la consommation d'un produit entre deux régions, deux époques... et indirectement l'influence de la promotion sur la FMC et les habitudes de prescription

DEFINITE ADR

Pharmacovigilance – Imputabilité

= whose confidence in causality of adverse event by suspect drug is > 95% (definite)

déclaration / notification d'EIM 'certaine'

* dont le niveau de confiance est de 4/4 (ou > de 95%) sur une échelle d'imputabilité variant de -1 à 4

Voir aussi IMPUTABILITY SCALE

DEFINITION, REPORTING AND INTERPRETATION OF COMPOSITE OUTCOMES IN CLINICAL TRIALS: Systematic Review – (Article de synthèse)

Cordoba G et al. *BMJ* 2010; 341: c3920

See also COMPOSITE ENDPOINTS

¹⁴⁴ <http://www.australianprescriber.com/magazine/34/6/artid/1232>

¹⁴⁵ http://ec.europa.eu/health/reports/docs/health_glance_2012_en.pdf

DELOCALIZATION OF CLINICAL TRIALS

foreign outsourcing of clinical trials

Essais cliniques – Délocalisation à l'étranger

* A dangerous delocalization : Drug trials are increasingly outsourced in emerging countries. Which is not without risk. Concerns have been expressed on the risk of **fraud** and poor **quality** of data, which could compromise its credibility¹⁴⁶

"The National Institutes of Health [in 2011] have identified **58 788 foreign trials in 173 countries outside the USA since 2000...** There have been clinical trials in Malawi, Russia (127^e), Romania (69^e), Thailand (102^e), Ukraine (144^e), Kazakhstan, Peru (83^e), Iran (144^e), Turkey (53^e), Uganda (140^e), China (80^e), India (94^e), Estonia(28^e), Moldavia(102^e)..."¹⁴⁷ – The ranks are for **corruption** according to *Transparency International* 2013. In comparison, DK and NZ occupy the 1st rank, CA is 9th¹⁴⁸

délocalisation des essais cliniques

« Une délocalisation très dangereuse : Les tests de médicaments se font de plus en plus dans les pays émergents. Ce qui n'est pas sans risque. Des inquiétudes ont été exprimées sur le risque de fraude et de mauvaise qualité des données qui rendraient les essais cliniques peu fiables »¹⁴⁹

Voir aussi DISPERSION OF RESEARCH SITES

DELOCALIZATION OF TRIALS : COMMERCIAL ADVANTAGES *Essais cliniques – Délocalisation*

1) *Cheaper*

2) *Easier recruitment*

3) *More drug-naïve subjects*

4) *Less stringent, or inexistent regulations*

5) *Negligible risk of litigation*

6) *Ethical concerns are a figure of speech*

7) *FDA does little or no monitoring*

8) *No FDA requirement to report all overseas studies*

9) *Serving as seeding trials to make the product known prior to global commercialization*¹⁵⁰

« More than 80% of active pharmaceutical ingredients for all U.S. drugs now come from overseas, as do 40% of finished pills and capsules »¹⁵¹ says *Fortune* in 2013

la délocalisation des essais: avantages commerciaux

DEPENDENT VARIABLE

outcome variable / measure

Statistique

See OUTCOME MEASURE

« The outcome or response that results from changes to an *independent variable*. In a clinical trial, the outcome (over which the investigator has no direct control) is the dependent variable, and the treatment arm is the independent variable. The dependent variable is traditionally plotted on the vertical axis on graphs. Also called: *Outcome variable* »¹⁵²

variable dépendante

* ce terme statistique correspond au *critère d'évaluation*

¹⁴⁶ Andrew Jack, *Financial Times*

¹⁴⁷ Barlett & Steel, *Deadly Medicine*. *Vanity Fair* January 2011, <http://www.vanityfair.com/politics/features/2011/01/deadly-medicine-201101>

¹⁴⁸ <http://cpi.transparency.org/cpi2013/results/>

¹⁴⁹ Andrew Jack. Traduit du *Financial Times* (RU), dans *Courrier International*, numéro spécial santé

¹⁵⁰ Barlett & Steele. *Deadly Medicine*. *Vanity Fair* January 2011, <http://www.vanityfair.com/politics/features/2011/01/deadly-medicine-201101>

¹⁵¹ <http://features.blogs.fortune.cnn.com/2013/05/15/ranbaxy-fraud-lipitor/>

¹⁵² <http://www.cochrane.org/glossary/5#term204>

DEPLETION OF SUSCEPTIBLES

Biais méthodologique

déplétion des sujets à risque

DERMATOVIGILANCE

post-marketing surveillance of cutaneous ADRs

Pharmacovigilance appliquée

dermatovigilance

= surveillance des EIM affectant la peau et les muqueuses. Les réactions peuvent être d'ordre systémique ou local

a) principales réactions locales sont l'eczéma de contact, l'irritation et la photostimulation

b) principaux effets systémiques : l'acné, l'alopécie, l'eczéma, l'érythème polymorphe (mineur), l'exanthème, l'érythrodermie (exfoliative), l'érythème pigmenté fixe, l'éruption lichénoïde, le lupus, la photosensibilité, la pigmentation, la porphyrie, le prurit isolé, le purpura, les toxidermies vésico-bulleuses (Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique alias Lyell), l'urticaire et l'urticaire profonde (alias angioédème), les vergetures et la vascularite

DESIGN OF A TRIAL

Essais

conception / devis d'un essai

DETAILED CASE REPORT

complete / well documented case report

Pharmacovigilance

observation (clinique) détaillée

= à forte informativité (FR)

DETECTION BIAS

Puissance - Pharmacovigilance

ascertainment bias

« Systematic difference between comparison groups in how outcomes are ascertained, diagnosed or verified »

biais de détection

* il arrive trop souvent que les effets indésirables ne sont pas vérifiés, diagnostiqués, mesurés ou recherchés correctement

DETERMINATION COEFFICIENT; r^2 or R^2

Statistique

* use the coefficient of determination, r^2 , for simple regression ; use the coefficient of multiple determination, R^2 , for multiple regression

coefficient de détermination; r^2 ou R^2

= carré du coefficient de corrélation r de Pearson; désigne à quel point une variable est déterminée (mathématiquement) par une autre. On l'exprime en décimale ou en pourcentage. Ainsi, si $r = 0,9$ la valeur $r^2 = 0,81$ ou 81%

* Il est regrettable que les éditeurs de revues savantes n'exigent pas la présentation systématique du coefficient de détermination et laissent passer des affirmations comme 'Le r est de 0,9 et la corrélation est de 90%', où l'*innumération* des lecteurs ne leur permet pas d'y déceler une erreur d'interprétation

* Il ne faut pas présenter le coefficient de corrélation r ou R de Pearson, car c'est *son carré* qui exprime le pourcentage de détermination entre deux variables

DEVELOPMENT PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT ou DPSUR

Pharmacovigilance - Règlementation

Rapport périodique actualisé de pharmacovigilance pré-AMM

* obligatoire pour le promoteur durant la mise au point d'un nouveau produit

DEVICE SAFETY

Matériovigilance

sécurité des dispositifs (médicaux) / des instruments et dispositifs (médicaux)

DEVICE SAFETY SURVEILLANCE

Matériovigilance

TN : *materiovigilance* is a neologism, borrowed from French

matériovigilance

DEVICE SUSPENSION

Matériovigilance

suspension / mise en quarantaine de dispositif

* suite à une alerte sur sa qualité de fabrication, sur une défectuosité

DEVICE VIGILANCE (AU)

medical device postmarketing surveillance / reporting / vigilance / monitoring

matériovigilance (FR)

* concerne les dispositifs et instruments, qui agissent par leurs propriétés mécaniques ou physiques

DEXFENFLURAMINE (REDUX™) : MARKET WITHDRAWAL

retrait du marché de la dexfenfluramine

« Le 24.01.2006 la Cour française de cassation condamne Servier pour cause d'hypertension artérielle pulmonaire nécessitant une transplantation bi-pulmonaire chez une femme »¹⁵³

* retrait aux EU en 1997 pour atteintes valvulaires, symptomatiques ou découvertes à l'échographie; American Home y assurait la commercialisation. Un recours collectif par quelque 60 000 victimes – exposées à la *dexfenfluramine* seule ou à l'association avec la phentermine alias *fen-phen* - a abouti à 3,75 Md\$ d'indemnisation¹⁵⁴

DIAGNOSTIC INTERFERENCE

diagnostic confusion

Pharmacovigilance – Catégorie d'EIM

interférence / confusion diagnostique

= catégorie d'EIM où l'événement indésirable est attribué à une pathologie et non à un médicament suspect. La confusion peut mener à des interventions couteuses ou dangereuses...

Par exemple l'AINS Surgam™ (acide tiaprofénique) fut longtemps associé à la cystite chronique aseptique, parfois suivie de chirurgie mutilante avec déviation des urines (peau ou colon) alors qu'il suffisait de cesser le produit; autre exemple, une myopathie médicamenteuse sévère des membres inférieurs peut donner le change pour une sténose spinale alors qu'il suffirait de cesser le produit. Ces confusions sont couteuses en anxiété, en dépenses diagnostiques, voire en intervention mutilante

DICHOTOMOUS DATA

binary data

Statistique

« Data that can take one of two possible values, such as dead/alive, smoker/non-smoker, present/not present. (Also called binary data.) Sometimes continuous data or ordinal data are simplified into dichotomous data (e.g. age in years could become <75 years or ≥75 years) »¹⁵⁵

données dichotomiques / binaires

¹⁵³ *Prescrire* 2006 ; 26(270) : 185

¹⁵⁴ *Rev Prescrire* 2008 ; 28(300) : 776

¹⁵⁵ <http://www.cochrane.org/glossary/5#term201>

DICHOTOMOUS SCALE

Statistiques échelle dichotomique

DICLOFENAC AND ARTERIAL THROMBOTIC EVENTS

AINS - Pharmacovigilance

* black listed by *Prescrire* because of a potential CV toxicity approaching that of the COX-2 NSAIDs such as celecoxib (Celebrex™) or rofecoxib (Vioxx™), and lack of superior efficacy over other NSAIDs; their editors recommend ibuprofen or naproxen if an NSAID is warranted

diclofénac et événements thrombotiques artériels

« Les données actuellement disponibles indiquent une augmentation du risque d'événements *thrombotiques artériels* associée au diclofénac (Voltaren™), comparable à celle observée avec les AINS dits inhibiteurs sélectifs de la COX-2. Le diclofénac est désormais contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive avérée (stades II-IV de la NYHA), de cardiopathie ischémique, d'artériopathie périphérique et/ou de maladie vasculaire cérébrale...

Le traitement des patients présentant ces contre-indications devra être réévalué. Le traitement par diclofénac ne doit être instauré qu'après une évaluation attentive chez les patients présentant des facteurs de risque d'événements CV (par exemple, hypertension, hyperlipidémie, diabète et tabagisme). La dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte nécessaire au contrôle des symptômes des patients doit être utilisée »¹⁵⁶

DICTIONNAIRE DE PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIE, 3^e édition (FR) – (Livret)

Bernard BÉGAUD. Bordeaux : Arme-P Éditions ; 1998 – 239 pages – Gratuit en ligne sur :

http://www.arme.u-bordeaux2.fr/armep_doc/livre_dictionnaire_9798.pdf

DIETARY SUPPLEMENTS SAFETY

Pharmacovigilance des compléments alimentaires

« FDA Should Take Further Actions to Improve Oversight and Consumer Understanding » according to the US Government Accountability Office in 2009¹⁵⁷

sécurité des compléments alimentaires / nutritionnels

* La plupart sont achetés en pharmacies, épiceries et commerces de produits de santé, ou par internet ; d'autres sont ajoutés aux aliments préparés. La très grande majorité sont inutiles ou achetés par des consommateurs qui n'en n'ont pas besoin ; une minorité en consomme trop

DIRTY DOZEN

Retraits du marché - Pharmacovigilance

= derogatory nickname of 12 products withdrawn for safety reasons by the FDA between 1997 and 2001, some of which should not have been approved in the first place

douze nouveautés déchués

* Le site *Healthy Skepticism*, voué à la dénonciation des publicités trompeuses, attire l'attention sur une douzaine de retraits effectués pour motif de pharmacovigilance entre 1997 et 2001: ¹⁵⁸

- a) Pondimin® (fenfluramine) et Redux® (dexfenfluramine), deux coupe-faim ;
- b) Seldane™ (terfenadine) et Hismanal® (astemizole), deux antihistaminiques;
- c) Posicor® (mibefradil) ;

- d) Duract® (bromfenac);
- e) Raxar® (grepafloxacin), une fluoroquinolone antibiotique de plus ;
- f) Rezulin® (troglitazone), un hypoglycémiant, une glitazone de plus;

- g) Propulsid® (cisapride);

¹⁵⁶ JL Montastruc, 2013 - BIP31.fr

¹⁵⁷ <http://www.gao.gov/new.items/d09250.pdf>

¹⁵⁸ Lasser. *JAMA* 2002; 287 : 2215

- h) Lotronex® (alosetron) ;
- i) Rapion® (rapacuronium)

DISABILITY

handicap ; incapacity

Critère de gravité d'EIM - Pharmacovigilance

= A substantial (persistent or significant) disruption in one's ability to conduct normal life functions¹⁵⁹

* *Disability* is one of the criteria of *seriousness* of an ADR

invalidité ; handicap

* si un EIM entraîne une invalidité / un handicap, qu'il s'agisse d'un effet transitoire ou d'une séquelle, les suites entrent dans la catégorie *grave* (serious) par opposition à *bénin* (benign)

DISABILITY-ADJUSTED LIFE-YEAR; DALY

Épidémiologie

année de vie corrigée de / en fonction de l'incapacité¹⁶⁰

DISABLED

Critère de gravité - Pharmacovigilance

invalide; handicapé

DISABLING ADR

Pharmacovigilance

incapacitating adverse drug reaction

EIM invalidant

* un critère de gravité d'effet indésirable

DISCREPANCY

internal discrepancy

= mathematically or logically contradictory statement in a trial report¹⁶¹

divergence / discordance (interne)

DISCRETE SCORE

Statistique

= based on discrete data

score discontinu / discret / qualitatif

= niveau sur une échelle non continue (dichotomique type oui/non, ou ordinale basée sur le rang, ou nominative) plutôt que continue (quantitative) pour mesurer un critère d'évaluation d'un traitement

* Une variable discrète peut être comptée (nombre d'unités) et non mesurée. On doit toujours préférer une échelle quantitative, continue (temps de survie, durée, mmol, mmHg, poids, etc.) quand cela est possible car celle-ci véhicule plus d'information et augmente la puissance statistique

DISEASE OUTCOME MANIPULATIONS

Tricherie – Essais

* Disease outcomes may be lumped together (aka composite endpoints), split (separating men from women, young from aged, etc.) or dropped altogether (criteria vanishing between original protocol and final reporting), moved from primary to secondary or vice-versa, or invented de novo, to produce desired results¹⁶²

manipulation des critères d'évaluation / de jugement / d'efficacité / de comparaison

¹⁵⁹ FDA, 2012

¹⁶⁰ Termium

¹⁶¹ <http://www.bmj.com/content/bmj/351/bmj.h4708.full.pdf>

¹⁶² James Mills. <http://lira.pro.br/wordpress/wp-content/uploads/2009/03/como-torturar-seus-dados.pdf>

DISEASE-FREE SURVIVAL

Critère d'évaluation

(durée de) survie sans maladie

* critère d'évaluation utilisé surtout en oncothérapie

DISEASE-SPECIFIC MORTALITY

Critère d'évaluation

mortalité par maladie

DISPERSION OF RESEARCH SITES

research loci dispersion

Conception des essais

« The increasing dispersion of the locus of clinical trials »¹⁶³

dispersion des lieux de recherche

* la délocalisation dans les pays en développement et la multiplication des lieux de recherche de faible effectif (4-5 patients), caractérisent non seulement les essais dits *promotionnels* (seeding trials) mais aussi les essais servant au dossier d'évaluation clinique pré-AMM ; ceux-ci servent indirectement mais fortement au marketing car les chercheurs pressentis deviendront plus facilement des meneurs d'opinion dans leur milieu, les visiteurs médicaux sont d'ailleurs appelés à les recruter...

Cette dispersion a des implications méthodologiques (faible *rigueur* scientifique des 'chercheurs' cliniques de pays moins développés, risque infime d'être contrôlé in situ par un inspecteur de la FDA) et éthique (consentement invalide des participants non scolarisés)

DISPERSION VALUE

Statistique

* Standard deviation, inter-quartile range, full range, standard error of the mean, confidence interval, all are dispersion values around a measure of central tendency, a point estimate, such as mean, median, percentage, etc.

mesure / critère de dispersion

* Déviation standard (écart type), écart interquartile, amplitude, erreur standard de la moyenne, intervalle de confiance, sont tous des mesures de la dispersion autour d'une mesure de tendance centrale, une estimation ponctuelle, telle que moyenne, médiane, pourcentage, corrélation, etc.

DISQUALIFYING

« Disqualifying methodological and analytical flaws in a trial »

disqualifiant

« Lacunes méthodologiques et analytiques disqualifiantes dans un essai »

DISTRESSING ADVERSE DRUG REACTION

Pharmacovigilance

effet indésirable médicamenteux / EIM affligeant

DISTRIBUTION

Pharmacocinétique

distribution

= processus par lequel une substance, une entité pharmaceutique *absorbée* circule et se répartit dans le corps, avant d'être *métabolisée* et *excritée*. C'est un des 4 volets de la *pharmacocinétique*, l'étude du devenir des médicaments dans l'organisme

DIZZINESS

Pharmacovigilance

étourdissement(s)

= un des plus fréquents EIM avec l'anorexie, nausées ou vomissements

¹⁶³ *Pharmageddon*, page 98

VERTIGO

Pharmacovigilance

vertige

DOCUMENTATION GRADING OF AN ADR REPORT

Pharmacovigilance – Notification

= based on completeness

classement / évaluation de la documentation d'une notification d'EIM

* fondé sur la complétude alias informativité

DOMESTIC ADR REPORT

Pharmacovigilance

notification nationale d'EIM

* notification en provenance du territoire national, antonyme de notification *étrangère* (foreign report). Au Canada on dira *notification canadienne*

DOMESTIC TRIAL

Essais

essai en territoire national

* par opposition à *essai à l'étranger* (foreign trial), souvent conduit dans des pays en développement où les traditions scientifiques et éthiques de la pratique médicale laissent souvent à désirer et où la surveillance de la conduite des essais par les autorités de réglementation est difficile, parsemée, voire inexistante

données imputées aux valeurs manquantes

* l'ajustement pour les données manquantes, surtout quand elles sont nombreuses, est un pis aller et ne compense jamais vraiment parfaitement une donnée brute. Une analyse dite de sensibilité (jargon statistique) s'impose

DOSE DEPENDENT ADVERSE DRUG REACTION

Pharmacovigilance

effet indésirable médicamenteux

DOSE RANGING STUDY

Essais – Phase II

range finding / dose finding study

étude d'escalade des doses / de progression posologique; étude de (recherche de) doses; détermination de la posologie

* objectif principal des essais Phase II

DOSE RELATED ADR

Pharmacovigilance

dose-dependent ADR

effet indésirable médicamenteux lié à la dose; EIM dose dépendant *anglicisme*

* le mécanisme peut être l'exagération des effets pharmacodynamiques recherchés sur les récepteurs ciblés, ou un effet latéral (*collateral / side effect*) sur des récepteurs non ciblés; la cause peut être une dose supra-thérapeutique, ou une pharmacocinétique inadaptée génétiquement ou par interaction avec un autre médicament, un produit naturel, un aliment

DOUBLE-BLIND RANDOMIZED CLINICAL TRIAL

essai clinique randomisé en double insu

DOUBLE-BLINDED

double masked

= in which both the patients and the observers / measurers ignore the random allocation to treatment or comparator (placebo)

en double insu; en double aveugle *emprunt répandu*; à double dissimulation; doublement / bilatéralement masquée

* quand ni le patient ni l'expérimentateur ni son équipe ne connaissent l'assignation aux traitements à comparer; c'est une

mesure de contrôle visant l'uniformisation des *mesures* et celle des *cotraitements* tant par le personnel de recherche que par le participant... Il y a donc 4 volets à cette technique :

- a) insu du patient comme évaluateur de ses symptômes;
- b) insu du patient comme auto-thérapeute par sa confiance dans le nouveau produit (effet placebo);
- c) insu des chercheurs-diagnosticiens en tant qu'évaluateurs des signes physiques et biologiques;
- d) insu des chercheurs-soignants en tant que thérapeutes inspirant confiance dans le produit évalué

DOUBLE-DUMMY

double placebo

= utilisation de deux pilules factices quand, par exemple, le protocole prévoit deux dosages d'un produit expérimental contre placebo, ou deux produits contre placebo, dans un essai à trois groupes

DROP OUT AND MISSING DATA HANDLING

« Whenever a participant drops out of a research study, the investigator should document the following:

- (1) the specific reason for dropout, in as much detail as possible;
- (2) who decided that the participant would drop out; and
- (3) whether the dropout involves participation in all or only some study activities.

Investigators should attempt to continue to collect information on key outcomes for participants unless consent is withdrawn. All participants included in the study should be accounted for in study reports, regardless of whether they are included in the analyses. Any planned reasons for excluding participants from analyses should be described and justified. In addition, missing data due to other mechanisms (such as nonresponse and data entry/collection) should be documented and addressed in the analyses¹⁶⁴ »

gestion des sorties d'essai et des données manquantes

DROPOUT

Essais

abandon; sortie d'essai / d'expérience

* d'un essai par un participant; quand le taux est plus élevé dans le groupe traité, ce peut être en raison d'effets indésirables, comme dans tous les essais à visée préventive, par le soulagement obtenu dans un essai à visée palliative, etc.

DROPOUT RATE

Essais

* when analysis *per protocole* of a trial has revealed a large dropout rate, the denominator is the number of patients actually exposed; when analyzing *by intention to treat* the denominator is the number of persons initially randomized. The first analysis contributes to internal validity, the second one to external validity...

Both analyses are needed if the experimental drug leads to serious ADRs leading to dropping out early (e.g. suicide, intolerable ADRs) while patients who tolerate the drug do finish the trial and contribute disproportionately to the total patient-years of exposure

* large dropout rates in either the treated or control groups or both invalidate the randomization procedure used to equalize baseline characteristics and insure comparability of both groups with regards to known and unknown propensity to respond to the treatment; statistical adjustment of baseline characteristics may help but cannot be used on unknown factors predisposing to benefit from the study drug

taux d'abandons / de perdus de vue / de défections / de sorties d'essai

DRUG AGENCIES AND DRUG SAFETY

Agence - Pharmacovigilance

la sécurité médicamenteuse et les agences du médicament

* Le rapport de l'*Institute of Medicine* (ÉU) sur la *sécurité médicamenteuse* et la FDA est troublant, les réformes proposées sont profondes

¹⁶⁴ <https://www.pcori.org/research-results/about-our-research/research-methodology/pcori-methodology-standards>

* Une enquête gouvernementale aux objectifs et conclusions similaires avait été dévoilée l'année précédente au Royaume-Uni

* Au Canada l'ex-directeur de l'Agence du médicament a exprimé le même genre d'inquiétudes

DRUG AGENCIES' FAILURE TO ACKNOWLEDGE BENZODIAZEPINES' AND SSRI ANTIDEPRESSANTS' DEPENDENCE

Enquête sur le laxisme des agences

« Communications were explored from drug agencies about benzodiazepine dependence and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) withdrawal reactions over time. It took many years before the drug regulators acknowledged benzodiazepine dependence and SSRI withdrawal reactions and before the prescribers and the public were informed. Drug regulators relied mainly on the definitions of dependence and withdrawal reactions from the diagnostic psychiatric manuals, which contributed to the idea that SSRIs do not cause dependence, although it is difficult for many patients to stop treatment...

In the perspective of a precautionary principle, drug agencies have failed to acknowledge that SSRIs can cause dependence and have minimised the problem with regard to its frequency and severity. In the perspective of a risk management principle, the drug agencies have reacted in concordance with the slowly growing knowledge of ADR and have sharpened the information to the prescribers and the public over time. However, solely relying on spontaneous reporting of adverse effects leads to underestimation and delayed information about the problems...

Given the experience with the benzodiazepines, we believe the regulatory bodies should have required studies from the manufacturers that could have elucidated the dependence potential of the SSRIs before marketing authorization was granted »¹⁶⁵

DRUG ALLERGY SURVEILLANCE

Pharmacovigilance appliquée

allergovigilance

= surveillance des EIM de nature immuno-allergique

DRUG HISTORY

Sémiologie - Pharmacovigilance

historique médicamenteux

= Pour un patient donné, recueil de prescriptions, dispensations et administrations répertoriées de médicaments, en situation hospitalière ou ambulatoire¹⁶⁶

* en questionnant un patient soupçonné victime d'un EIM, il convient de vérifier la prise antérieure de produits semblables au suspect et la survenue éventuelle d'EIM associés à ces prises, ainsi que l'apparition antérieure de l'événement indésirable sans exposition au produit suspect. Les réponses contribuent à établir le niveau d'imputabilité, c.a.d. la confiance dans la causalité

DRUG INDUCED DISEASE *Pharmacovigilance*

1. drug induced *illness* (from the patient's point of view)

= clinical manifestations, ill defined symptoms, signs

"I feel ill whenever I take this medicine..."

symptomatologie médicamenteuse

* Elle est mal définie mais néanmoins bien réelle dans le vécu du patient

« Je ne me sens pas bien chaque fois que je prend cette pilule »

2. drug induced *disease* (from the medical point of view); medicine related illness ; pharmacosis (Healy); pharmacogenic illness

= nosologically defined drug-induced entity

"The [British] 2005 House of Commons inquiry highlighted important concerns about our limited knowledge of *drug induced illness* but government [refused] to investigate the extent, cost and implications of *drug induced disease* in our communities¹⁶⁷"

¹⁶⁵ Nielsen et al. *IJRSM* 2013 ; 25(3) : 155 at <http://iospress.metapress.com/content/u45up68r84781961/?id=U45UP68R84781961>

¹⁶⁶ Haute Autorité de Santé (FR)

¹⁶⁷ John Abraham. *BMJ* 2005;331 :528

« Lyell's syndrome is always drug induced »

maladie médicamenteuse / à caractère pharmacologique; **pathologie médicamenteuse**

* Elle est nosologiquement caractérisée. Ces maladies reposent sur la présomption d'imputabilité, la confiance dans un lien de causalité entre une pathologie ou un événement indésirable et une exposition médicamenteuse. Les maladies médicamenteuses représentent une branche de la médecine qui est mal connue et pratiquement non enseignée, parent pauvre de la FMC. Elles dépassent depuis peu les accidents de la circulation en terme de décès aux EU

« Le syndrome de Lyell est d'origine exclusivement médicamenteuse »

DRUG INDUCED DISEASES AND DRUG SAFETY CLINIC (FR) *FMC – Pharmacovigilance – Maladies médicamenteuses*

* A very useful role for regional pharmacovigilance centers ; such clinic is imbedded in a medical faculty in close collaboration with a pharmacy school and run by a physician helped by a pharmacist and their students (they need such exposure to pharmacovigilance in the field). It must stay clear of COI by not accepting industry grants, even those 'without restrictions'...

The purpose is to improve the quality of prescribing in the community served by the regional pharmacovigilance center. Even outside of a regional center, academic physicians may run a clinic focused on specific suspected treatments ; for example, Beatrice Golomb of University of California in San Diego runs a clinic on adverse effects of statins¹⁶⁸ and Louise Brinth runs a clinic in Copenhagen on neurologic adverse events associated with HPV vaccination

consultation des pathologies médicamenteuses et de pharmacovigilance

« Une consultation médicale des 'Pathologies médicamenteuses et de Pharmacovigilance' est mise en place par le Service de Pharmacologie Médicale et Clinique au CHU de Toulouse. Elle doit aider à la prise en charge des patients atteints de troubles d'origine médicamenteuse. La consultation est une consultation de recours, elle se fait à la demande du patient et de son médecin. Pourquoi ?

- a) Pour écouter, comprendre et diagnostiquer le possible effet indésirable lié à la prise de médicament (histoire de l'effet, évaluation de la sémiologie et de la chronologie de l'effet, dosage du médicament...)
- b) Pour aider le patient, en lien avec son médecin à comprendre la prescription médicamenteuse et promouvoir l'observance médicamenteuse
- c) Pour prévenir les effets indésirables médicamenteux (EIM)
- d) Pour aider à la prescription d'alternatives médicamenteuses en cas d'EIM
- e) Pour aider le patient et son médecin, à réévaluer les prescriptions difficiles (ajustement de la fréquence des prises médicamenteuses, envisager les interactions médicamenteuses...)
- f) Pour aider le patient, en lien avec son médecin, à une possible démarche de déprescription »¹⁶⁹

* Un exemple à suivre par toutes les facultés de médecine

DRUG INDUCED IATROGENY MANAGEMENT (FR)

Pharmacovigilance

« Au-delà de leurs missions d'alerte, d'information et d'évaluation des EIM, les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) sont désormais – en 2016 - les unités médicales de référence pour le *diagnostic et le traitement* de la *iatrogénie médicamenteuse* »¹⁷⁰

prise en charge de la iatrogénie médicamenteuse

DRUG INDUCED PUBLIC-HEALTH ALERT *Pharmacovigilance*

alerte de santé publique liée à un médicament

DRUG SAFETY ALERT *Réglementation - Pharmacovigilance*

1. Detection by a drug agency of an important *signal* warranting a full scale *drug safety investigation*

alerte de pharmacovigilance

= détection d'un signal assez important pour justifier le déclenchement d'une *enquête de pharmacovigilance* par une agence du

¹⁶⁸ <https://www.statineffects.com/info/>

¹⁶⁹ *BIP31.fr* 2016 ; 23(1) : 11

¹⁷⁰ Jean-Louis Montastruc - Décembre 2015 | *BIP31.fr* 2015, 22, (4), 43-56

médicament

2. Message sent by a drug agency to health professionals

* now done electronically through an *eNotice*, a social media, the press, a website

alerte de pharmacovigilance

= message de mise en garde diffusé par une agence du médicament aux professionnels de santé concernant un nouveau risque important à prendre en compte, par un *avis électronique / par courriel*

DRUG SAFETY CASUISTICS *Pharmacovigilance*

casuistique médicamenteuse

* Analyse des observations cliniques (*case reports*) des effets nocifs des médicaments

DRUG SAFETY CRISIS *Pharmacovigilance*

crise de pharmacovigilance

DRUG SAFETY DATABASE *Pharmacovigilance*

pharmacovigilance database; ADR reports database

base de données de pharmacovigilance

* la plus grande est *Vigibase*, maintenue par l'Uppsala Monitoring Center (UMC) en Suède pour l'OMS

« La base (de données) britannique de pharmacovigilance »

DRUG SAFETY INFORMATION

information de pharmacovigilance

NDT : préférable à *information sur l'innocuité* qui suggère davantage une réassurance qu'une mise en garde

DRUG SAFETY INVESTIGATION

drug safety enquiry / review

enquête de pharmacovigilance

* procédure réalisée dans le but de réévaluer le risque d'un médicament à la suite d'une alerte de pharmacovigilance

DRUG SAFETY LABELING CHANGE

modification du libellé de pharmacovigilance; modification de pharmacovigilance dans le RCP / la monographie / l'étiquetage

DRUG SAFETY NEWS IN BRIEF

brève(s) de pharmacovigilance

DRUG SAFETY OFFICER

safety officer

responsable de pharmacovigilance; pharmacovigilant; pharmacovigile

* il peut être institutionnel (agence du médicament, université, établissement de santé) ou industriel (détenteur d'AMM, société de mise au point clinique alias CRO)

DRUG SAFETY REPORTING OFFICER *Médecine pharmaceutique en industrie*

correspondant de pharmacovigilance; responsable des compte-rendus de pharmacovigilance

DRUG SAFETY REVIEW

DRUG SIGNATURE DISEASES

Voir SEMIOLOGICAL CRITERIA

DRUG SURVEILLANCE AND ICEBERG SURVEILLANCE BY THE WATCH ON DUTY

Analogie maritime - Pharmacovigilance

la surveillance des médicaments et celle des icebergs par la vigie

* Elles ont trois points communs :

a) la fréquence réelle des EIM est à leur taux de notification ce que la taille d'un iceberg est à sa pointe visible hors de l'eau ; on qualifie ce phénomène de sous-notification en pharmacovigilance

b) tout l'équipage est alerté dès la détection d'un iceberg afin de prendre les mesures qui s'imposent ; c'est le rôle des agences d'alerter la profession en temps opportun et sans procrastiner lors d'un signal important

c) la vigie évite les fausses alertes qui détourneraient inutilement le navire de sa route ; cela n'arrive presque jamais en pharmacovigilance

DRUG UNDER INTENSIVE SURVEILLANCE (EU)

Réglementation - Pharmacovigilance

= Black Triangle Medicine ; see also BLACK TRIANGLE

médicament sous surveillance intensifiée / supplémentaire / renforcée

DRUG UNDERGOING DEVELOPMENT

médicament en cours de développement / de mise au point

DRUG WITHDRAWALS AND SPONTANEOUS REPORTING

Pharmacovigilance

« Spontaneous reporting remained the most important source of drug withdrawals for safety reasons between 2005 and 2011 (FR). However, its relative importance decreased in comparison with that in 1997-2004. The importance of pharmacoepidemiological methods slightly increased but remained low. Finally, regulatory authorities seem to have more frequently based their safety decisions on multiple sources of evidence than before »¹⁷¹

retraits du marché et notification spontanée

* la notification spontanées des EIM demeure la source la plus importante de l'information scientifique menant aux retraits du marché pour motif de pharmacovigilance, en France comme ailleurs, mais les approches pharmaco-épidémiologiques les essais cliniques peuvent être utilisées de novo (le Vioxx™ par exemple) ou a posteriori pour confirmer un signalement spontané probant

DRUG WITHDRAWALS FOR SAFETY REASONS AND SPONTANEOUS REPORTING

Pharmaco-épidémiologie

« Spontaneous reporting remained the most important source of drug withdrawals for safety reasons between 2005 and 2011 (FR). However, its relative importance decreased in comparison with that in 1997-2004. The importance of pharmacoepidemiological methods slightly increased but remained low. Finally, regulatory authorities seem to have more frequently based their safety decisions on multiple sources of evidence than before »¹⁷²

retraits du marché pour raison de pharmacovigilance et notification spontanée

* la notification spontanées des EIM demeure la **source la plus importante** de l'information scientifique menant aux retraits du marché pour motif de pharmacovigilance, en France comme ailleurs, mais les approches pharmaco-épidémiologiques commencent à être utilisées de novo (pour le Vioxx™ par exemple) ou pour confirmer le signalement spontané

« La notification spontanée a **un rôle majeur** dans la *détection d'alertes* de pharmacovigilance et dans le *recueil de preuves* pour le retrait du marché de médicaments »¹⁷³ - « Une petite série de cas correctement documentés **suffit** souvent à alerter et justifier des décisions rapides de protection des populations »¹⁷⁴

DRUG-INDUCED PROBLEMS OUTPATIENT CLINIC *Pharmacovigilance – Maladies médicamenteuses*

= a second line outpatient clinic for the management of serious ADRs in patients referred by their physician

¹⁷¹ Paludetto MN, Olivier-Abbal P, Montastruc JL. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012 Sept. 7

¹⁷² Paludetto MN, Olivier-Abbal P, Montastruc JL. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012 Sept. 7

¹⁷³ *Prescrire* 2005 ; 25(265) : 666

¹⁷⁴ *Prescrire* 2010 ; 30(319) : 391

* Dr Yolande Lucire, forensic psychiatrist, runs a clinic in Australia for patients who became violent under the influence of psychotropic drugs especially SSRIs antidepressants

* Dr Beatrice Golomb runs a clinic in California for patients victims of ADRs caused by statins

* Pr Jean Louis Montastruc runs a clinic in Toulouse, France for patients victims of any ADRs and for their physicians, and for their family physicians' continuing education in pharmacovigilance

consultation en pathologies médicamenteuses

« La consultation Pathologies médicamenteuses et Pharmacovigilance du Service de pharmacologie médicale et clinique du CHU de Toulouse a pour but d'aider dans la prise en charge des patients victimes de troubles d'origine médicamenteuse. La consultation est une consultation de recours, elle se fait à la demande du patient et de son médecin », nous informe de sa création le professeur Jean-Louis Montastruc en mars 2015...

« Elle cherche également à aider le prescripteur à optimiser la prise en charge médicamenteuse de ses patients. La consultation est une consultation effectuée à la demande du médecin traitant. Elle s'effectuera en présence du patient »

DRUG-INDUCED SYNDROME RECENTLY DESCRIBED

Pharmacovigilance

syndrome médicamenteux de description récente

DRUG-NAIVE PARTICIPANT

Essais

treatment-naive participant

participant vierge de médicaments / de tout traitement

= sans antécédent médicamenteux, ou n'ayant jamais pris un certain médicament ou une certaine catégorie de médicaments dans le cadre d'une affection donnée. Ces personnes sont prisées par les recruteurs de participants aux essais cliniques

DUPLICATE ADR REPORT

Pharmacovigilance

* Occurs when two reports – submitted by the same or different reporters – are about the same case – same day, same patient, same drug, same event - without being recognized as such, and are counted as two different ADR case reports

doublon de pharmacovigilance; déclaration en double

« Les déclarations en double sont des déclarations relatives au même patient et au même événement provenant de sources différentes (p. ex. d'un pharmacien et d'un consommateur) »¹⁷⁵

EARLY DISCONTINUATION OF CLINICAL TRIAL

interruption prématurée d'essai clinique

ECOLOGICAL STUDY

« Individual-level variables are properties of each person whereas ecological variables are properties of groups, organizations, or places. All ecological studies are potentially prone to the so-called “ecological fallacy,” which is a term for the biases that may occur when the association that exists between variables at an aggregate level may not represent the true association that exists at an individual level »¹⁷⁶

étude écologique

« Les études écologiques mesurent les variables au niveau de populations entières (pays, provinces) plutôt qu'au niveau individuel. Les études écologiques peuvent servir à générer des hypothèses qui peuvent être testées au niveau individuel. Cependant, il est illogique de tirer des conclusions à partir d'études écologiques pour des cas individuels...

Cette difficulté de tirer des conclusions au sujet de personnes à partir de données écologiques se nomme *sophisme écologique* (ecological fallacy). Pour tirer des conclusions définitives au sujet du lien entre la consommation de lipides et le risque de cancer du sein, par exemple, les deux facteurs doivent être étudiés chez les mêmes personnes »¹⁷⁷

¹⁷⁵ Medeffet. http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/databasdon/glossary_definition-fra.php

¹⁷⁶ Tu & Ko. <http://circ.ahajournals.org/content/118/24/2588.full> - *Circulation* 2008; 118: 2588 - doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.729806

¹⁷⁷ <http://phprimer.afmc.ca/Lesmethodesetudierlasante/Chapitre5LvaluationDesPreuvesEtDeL146information/Lestudesparobservation>

EFFECT SIZE

1. A generic term for the estimate of effect of treatment

Validité externe

ampleur d'un effet ; taille de l'effet

2. Specifically, in statistical jargon, a dimensionless measure of effect, in the form of a ratio, δ/SD , independent of sample size :

* typically used for continuous data when different scales (e.g. for measuring pain) are used to measure an outcome and is usually defined as the *difference in means* between the intervention and control groups divided by the *standard deviation* of the control or both groups. For example :

If in a hypertension trial the mean difference is 20 mmHg, and the standard deviation is 10 mmHg, the effect size is 2; it is also 2 if the mean difference is 10 mmHg and the SD is 5 mmHg. Like relative risk reduction, the *effect size* in this restricted version is relevant in an *explanatory* trial but insufficient in a *pragmatic* trial where absolute risk reduction is the statistic that matters for translation into medical practice and calculation of the NNT and the rate of inefficacy

« Effect size is a unit-free description of the strength of an effect, independent of sample size. Examples include Cohen d, Pearson r, and number needed to treat. For a given sample size (N), these can be converted to a t or z score. But t, z, F, and P values are sample size dependent and relate to the presence of an effect (statistical significance), not its magnitude.

By contrast, *effect size* describes a finding's practical significance, which determines its clinical importance. This is an important distinction because small effects can reach statistical significance given a large enough sample, even if they are unlikely to be of practical importance or replicable across diverse samples¹⁷⁸ »

effet standardisé

« Par définition, l'effet standardisé est la différence des moyennes standardisées divisé par l'écart-type commun aux deux groupes. L'effet standardisé est une valeur sans dimension. La différence des moyennes est divisée par une grandeur de même unité, l'écart-type. Le rapport 'perd' l'unité de la grandeur initiale. En partie à cause de ce point, tous les *effets standardisés*, même issus de mesures différentes, sont comparables¹⁷⁹ »

* On s'en sert notamment en méta-analyse dont c'est une des faiblesses

EFFECT-TO-BIAS RATIO

signal-to-noise ratio

« Small effects are difficult to distinguish from biases »¹⁸⁰

rapport signal-bruit

* les promoteurs financent des méga-essais et des méta-analyses pour parvenir à un effet, un 'signal' désirable statistiquement significatif – marginalement supérieur au 'bruit' de fond de la variabilité clinique - mais cliniquement si modeste qu'il en devient futile, intangible, incapable de compenser les effets indésirables et les couts

EFFECTIVENESS

= efficacy on the field, in daily medical practice, in a *clinical setting*, in the real-world, generalized to clinical practice and applied to individual patients¹⁸¹

« From clinical trial efficacy to field effectiveness ... The long road from randomized clinical trial to effectiveness ... From *Will-it-work-somewhere* to *Will-it-work-for-us* »¹⁸² - « Effectiveness of new prescription drugs is smaller than efficacy determined during trials, which is why the clinical NNTs are forcibly larger than the experimental NNTs ... NNT_{exp} is to NNT_{clin} what efficacy is to effectiveness »

« Allen Roses, worldwide vice-president of SKF, acknowledged that the vast majority of [new] drugs -- more than 90 percent --

¹⁷⁸ <http://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/2597706>

¹⁷⁹ <http://www.spc.univ-lyon1.fr/polycop/indices%20continu.htm>

¹⁸⁰ Ioannidis et al. *Lancet* 2014 ; 383 : 166

¹⁸¹ Djulbegovic & Paul. *JAMA* 2011; 305(19) : 2005

¹⁸² Nancy Cartwright. *Lancet* 2011 ; 377(9775) : 1400

only work in 30-50% of the people »¹⁸³

effectivité; efficacité réelle / pratique / en situation clinique / sur le terrain / en médecine journalière / en pratique courante / en situation réelle

= effet bénéfique recherché chez les patients exposés à un traitement, suite à l'utilisation thérapeutique d'un produit commercialisé dans la population rejointe (celle *effectivement* exposée au produit)

= résultats de l'application d'un traitement dans la population, différente de l'efficacité 'potentielle' évalué en contexte expérimental contrôlé présentant des conditions idéales

« La langue anglaise distingue l'*efficacy* qui se rapporte à l'*efficacité* d'un médicament dans les conditions standardisées ou expérimentales (par exemple dans le cadre d'un essai clinique) et l'*effectiveness* qui est son efficacité dans les conditions réelles de prescription et d'utilisation »¹⁸⁴ et qu'on traduit ici par *effectivité*.

* Par opposition à l'*efficacité* en situation expérimentale artificielle, qui n'est qu'une *effectivité potentielle*, une *capacité*

* Elle ne peut être aussi grande que l'efficacité observée en conditions expérimentales, en circonstances idéales, que si la *validité externe* est exemplaire, ce qui n'arrive jamais, ce pourquoi elle doit être évaluée avec rigueur au cours de l'analyse critique d'une publication d'essai clinique

« L'effectivité des nouveaux produits d'ordonnance est moindre que celle observée en cours d'essais cliniques, d'où les NNT cliniques devraient être supérieurs aux NNT expérimentaux »

* Notion plus pertinente à la décision de prescrire tel produit à tel patient en telle circonstance, que l'efficacité observée dans le cadre d'études structurées où les patients sont hautement sélectionnés, et les conditions expérimentales fort différentes des situations courantes de prescription, sans compter les biais et les facteurs de confusion propres à toute expérimentation clinique

EFFECTOLOGY, SMALL

TN : coined by Nortin Hadler

« Small effectology is the clinical valuation of much ado about too little to be assumed to be a clinically meaningful option »

See also CLINICAL INSIGNIFICANCE

effectologie minimale

= l'évaluation des interventions par leur *amplitude*, exprimée en valeurs absolues, comme la réduction de risque absolue durant une période définie, et sa réciproque, le nombre nécessaire de traiter (NNT), dans un temps donné si le traitement est au long cours

EFFECT SIZE AND CLINICAL SIGNIFICANCE

Statistique

« NICE chose the medium value of 0.5 as a cut-off below which they deem benefit of a drug not clinically significant... Values of 0.2, 0.5 and 0.8 were proposed to represent small, medium, and large effects »¹⁸⁵

ampleur de l'effet et signifiante clinique

* ce concept est incomplet car pour calculer la réduction absolue du risque, dont la réciproque est le NNT, il faut connaître le taux de base des témoins servant de comparaison

EFFICACY

Pharmaco-épidémiologie

= existence or size of a desirable effect on a pharmacologic, immunologic or physiological outcome, in an ideal and forcibly artificial controlled study setting

= how well a drug or treatment works under idealized and artificial conditions (such as a controlled clinical trial)

efficacité (potentielle)

= existence ou ampleur d'un effet désirable sur un critère d'évaluation pharmacologique, immunologique ou physiologique dans

¹⁸³ Connor, 2003

¹⁸⁴ François Montastruc

¹⁸⁵ Turner & Rosenthal. *BMJ* 2008. 336: 516

le cadre d'une étude contrôlée chez l'animal ou l'humain, effectuée dans des conditions idéales. Le critère d'évaluation peut être substitutif ou clinique

EFFICACY ENDPOINT

critère d'efficacité

EFFICACY OUTCOME

Évaluation

efficacy outcome / endpoint criterion

critère d'efficacité

EFFICIENCY

Pharmacoéconomie

cost-effectiveness

'In light of the latest clinical information (2012), the review¹⁸⁶ concluded that 'the net benefit of new oral anti-coagulants in clinical practice and the subsequent impact on cost-effectiveness is uncertain at this stage and the *Pharmaceutical Benefits Advisory* committee should review its March 2011 advice to list (Pradaxa™) on the Pharmaceutical Benefits Schedule,' the ministry says (AU) »¹⁸⁷

efficience; rendement; économicité

= rapport entre l'effectivité (alias utilité, service médical rendu en pratique, résultat obtenu sur le terrain) et les coûts directs et indirects engagés par le consommateur (achat, tests, consultations, contraintes) et la société (ressources médicales, salaires/honoraires, frais d'administration)

= rapport entre les résultats obtenus par un produit pharmaceutique ou un traitement et les coûts engagés pour obtenir ces résultats¹⁸⁸

* L'agence britannique d'évaluation médico-économique NICE évalue le rendement avant de recommander le remboursement d'un produit dans des indications données. C'est un des déterminants de l'intérêt d'un produit pour la santé publique. Un genre de rapport qualité-prix

ELECTRONIC HEALTH DATA

données sanitaires informatisées

ELECTRONIC MEDICAL RECORDS FROM GENERAL PRACTICES

Pharmaco-épidémiologie

dossiers médicaux informatisés de cabinets de médecins généralistes

ELECTRONIC REPORTING OF ADRs *Pharmacovigilance*

reporting of ADRs on line ; telereporting

notification électronique / en ligne d'EIM ; télédéclaration ; notification électronique de rapports individuels de pharmacovigilance; déclaration en ligne d'observations cliniques de pharmacovigilance

ELEMENTAL REQUIREMENTS OF CLINICAL RESEARCH *Essais*

« Reproducibility, suitable extrapolation, fair comparison »¹⁸⁹, in other words,

a) a precise, complete and honest description of methodology, which implies transparency and full description of dropouts, harms, blinding maintenance, etc.

b) external validity : patient selection, relevant outcomes, applicable conditions, fair comparator, and pragmatic statistics

¹⁸⁶ <http://www.pbs.gov.au/reviews/atrial-fibrillation-files/report-anticoagulation.pdf>

¹⁸⁷ <http://www.pharmalot.com/2012/12/the-clot-thickens-australia-may-remove-pradaxa/>

¹⁸⁸ Québec, 1996

¹⁸⁹ Alvan Feinstein 1995, op. cit

c) internal validity : comparable groups, comparable measures, comparables conditions, contrast in exposure, and explanatory statistics

bases / besoins / critères élémentaires de la recherche clinique

ELIGIBILITY CRITERIA *Essais*

critères d'éligibilité

* la validité externe est très influencée par la sélection des participants ; moins ceux-ci ressemblent aux patients de la pratique médicale, moins les résultats peuvent s'appliquer à eux, à cause du *biais de sélection*

EMERGENCE OF NEW SAFETY CONCERNS

Pharmacovigilance

apparition de nouvelles préoccupations de pharmacovigilance / de sécurité / d'innocuité

EMERGENCY VISITS RELATED WITH ZOLPIDEM *Pharmacovigilance – Fardeau sanitaire – Pharmacocinétique féminine*

« The number of zolpidem-related emergency department (ED) visits involving ADRs increased nearly 220% from 6,111 visits in 2005 to 19,487 visits in 2010. Females accounted for 68% of zolpidem-related ED visits involving ADRs in 2010. Patients aged 45 or older represented 74% of zolpidem-related ED visits involving ADRs while those aged 65 or older represented 32% of such visits »¹⁹⁰

visites aux urgences liées au zolpidem

* ce produit est sur la liste noire de *Prescrire*

EMINENCE-BASED MEDICINE

Argument d'autorité – COI - Ironie

* as opposed to Evidence-Based Medicine¹⁹¹

médecine d'autorité

= fondée sur des arguments d'autorité, des croyances, des convictions, des conflits d'intérêt professionnels, intellectuels ou financiers. Par opposition à la *médecine factuelle*

EMPIRICAL BAYES GEOMETRIC MEAN ; EBGM

Notification spontanée – Exploitation de données - Pharmacovigilance – Statistique – Analyse de signaux

* lower one-sided 95% confidence limit of EBGM is used and a signal is detected when EB05 is greater than or equal to the threshold value 2.0 – A Bayesian metric used by UMC/WHO

moyenne géométrique bayésienne empirique

EMPIRICAL EVIDENCE

Épistémologie

données empiriques; preuve empirique

EMPIRICAL, OBSERVATIONAL AND EXPERIMENTAL EVIDENCE IN MEDICINE

Épistémologie

preuves empiriques, observationnelles et expérimentales en médecine

* En pharmacovigilance, les preuves observationnelles précèdent souvent les preuves expérimentales; c'est ainsi que des signaux appuyés par des séries d'observations cliniques à forte imputabilité révèlent souvent des EIM qu'ont laissé passer les essais cliniques contrôlés ou des études observationnelles incapables de recueillir les EIM rares ou tardifs ou imprévus ou non mesurés

ENDPOINT ADJUCATION COMMITTEE

« To adjudicate causality – Adjudicated outcomes »

comité de validation / d'arbitrage des critères d'évaluation / des événements évaluatifs / des événements critiques

« Juger de la causalité / Juger de l'attribution de la causalité – Critères d'évaluation validés »

¹⁹⁰ *Drug Abuse Warning Network*, 2013 at <http://www.samhsa.gov/data/2k13/DAWN079/sr079-Zolpidem.htm>

¹⁹¹ <http://healthinsightuk.org/2014/05/22/eminence-based-medicine-defends-the-status-quo-on-statins/#more-1157>

eNOTICE

Pharmacovigilance – Règlementation

Voir aussi DRUG SAFETY ALERT

avis électronique

= message envoyé aux professionnels de santé par internet pour avertir d'un risque et en minimiser la survenue, idéalement par courriel mais habituellement sur le site web de l'expéditeur. L'envoi postal est devenu obsolète

ENRICHED SAMPLE OF RESPONDERS

Biais de sélection – Validité externe - Manipulation

« A trial based on an *enriched sample* of patients who had already responded to the medication during the stabilization phase limits generalizability of the findings¹⁹² »

* the use of a pre-randomization run-in phase is questionable in pragmatic trials since it considerably reduces the external validity, making results relevant only to cherry-picked patients

échantillon enrichi de répondeurs

= astuce qui consiste à ne choisir d'inclure dans un essai clinique contrôlé que les patients qui tolèrent bien le médicament expérimental, voire y répondent bien, et sont observants du protocole, au cours d'une phase initiale dite d'introduction / de familiarisation / de stabilisation / de qualification

* Ce design pourrait se justifier dans un essai à visée exclusivement *explicative*, mais il compromet fortement la pertinence à la pratique courante dans un essai à visée *pragmatique*. Ne pas en tenir compte dans la présentation ou discussion d'un article, c'est un peu tricher voire **tricher beaucoup**. C'est ainsi que le protocole, utilisé par Keck et coll. pour évaluer l'antidépresseur atypique aripiprazole (Abilify®) dans le traitement de maintien de malades bipolaires, en est un exemple classique¹⁹³

ENROLLED PATIENTS

Essais

patients recrutés / inclus

ENROLLMENT OF PATIENTS

Essais

recrutement des patients

EPIDEMIOLOGICAL RESEARCH

= Studies of populations to look at patterns in the rates, distribution, prevention and control of disease, injuries, and other health-related events¹⁹⁴

recherche épidémiologique

EPIDEMIOLOGY

= the study of the distribution and determinants of health-related states or events in a specified population and the application of this study to the control of health problems¹⁹⁵ according to John Last's dictionary

épidémiologie

EPISTEMOLOGY

Philosophie

philosophy of science

= the study of how we know, the branch of philosophy concerned with knowledge

« Medical journals are either explicitly or implicitly following the theory of science proposed by Karl Popper: scientists develop a falsifiable hypothesis and then test it to destruction. They never arrive at truth, but hypotheses that have survived the destructive fire serve as our best substitute for truth ... The *New England Journal of Medicine* is (presently) anti-science »¹⁹⁶

¹⁹² Tsai AC et al. *PLoS Medicine* 2011;8(5) :1-13 / e1000434

¹⁹³ Tsai AC et al. Op. cit.

¹⁹⁴ <http://ethicalnag.org/nagging-101/>

¹⁹⁵ John Last

¹⁹⁶ Richard Smith. <http://blogs.bmj.com/bmj/2013/07/04/richard-smith-is-the-new-england-journal-of-medicine-anti-science/>

épistémologie

= philosophie des sciences; théorie de la connaissance

* le manque de transparence, le refus de publier toutes les lettres à la rédaction pour critiquer les articles de fond, la lenteur à reconnaître les COI des revues, des chercheurs et des éditorialistes, la répugnance à exiger la rétraction d'articles falsifiés, le laxisme dans l'exigence de la rigueur scientifique dans les conclusions tant explicatives que pragmatiques, sont tous des comportements anti-scientifiques...

La vérité se retrouve souvent davantage dans les courriers à la rédaction que dans les conclusions de l'article critiqué. Car les études doivent être suffisamment transparentes pour être reproductibles. Quand on démontre une différence, une corrélation, c'est en réfutant une à une les hypothèses alternatives pouvant expliquer cette différence, cette corrélation, que l'hypothèse causale de départ peut être validée. Ce réfutationisme est aussi appelé le Poppérisme

EQUIVALENCE TRIAL

Essai

* aims to show that there is no significant difference between treatments

essai d'équivalence¹⁹⁷

ERROR DETECTION AND CORRECTION BELATEDNESS

« Even when errors are detected in published articles, detection [and reporting] if often a long time after publication, and refuted results might be cited for many years after they have been discredited »¹⁹⁸

tardiveté de la détection et de la correction des erreurs

* la conséquence est que l'on cite des résultats erronés - ou réfutés - durant des années

ÉTUDES ET BIAIS (FR) – (Blogue)

Essais – Lecture critique – Mesures de contrôle

Alexis Clapin. <http://www.etudes-et-biais.com/>

EUDRAVIGILANCE (EU)

Pharmacovigilance

= The European Union data-processing web-based information system for the reporting, management and analysis system, established by the *European Medicines Agency* (EMA) to support the electronic exchange, management, and scientific evaluation of *Individual Case Safety Reports* (aka Suspected Adverse Reaction Reports) related to all medicinal products authorised in the European Economic Area¹⁹⁹

EudraVigilance (UE)

EVENT

Essais – Critère d'évaluation

évènement

1. en recherche clinique

= changement de l'état de santé, désirable ou non, comme la disparition d'une douleur ou l'apparition d'une éruption

2. en méthodologie scientifique

= **changement de niveau d'une variable**

* par exemple le taux de mortalité d'une population est la mesure du changement du niveau de la variable *vie*. Les vivants sont 100% en vie, les morts sont 0% en vie, le changement survient le jour de la mort. Ici la variable est mesurée sur échelle dichotomique, binaire, du genre tout ou rien; l'étude est descriptive

* autre exemple, on peut ajouter pour une étude comparative une seconde *variable* mesurée sur échelle quantitative, continue, telle l'âge. Alors la mort devient une variable *déterminée*, et l'âge une variable *déterminante*. La corrélation observée entre le

¹⁹⁷ Ben Ewald, 2013 at <http://www.australianprescriber.com/magazine/36/5/170/3#sthash.bvBLbwQy.dpuf>

¹⁹⁸ Ioannidis et al. *Lancet* 2014 ; 383 : 166

¹⁹⁹ <http://www.who-umc.org/graphics/25301.pdf>

niveau de l'âge et le risque de mourir devient un *phénomène* i.e. une *corrélation entre le changement de niveau de deux variables*.

* une fois démontrée une corrélation entre les niveaux de deux variables, reste au scientifique à démontrer que cette relation est de type *causal*, et univoque, et indépendante ou non de plusieurs autres variables. C'est tout le défi posé par l'analyse des essais cliniques : démontrer qu'une corrélation, une différence observée n'est pas due aux nombreuses sources de biais et de confusion qui caractérisent la recherche clinique expérimentale...

La situation est encore plus difficile en épidémiologie. Prouver c'est exclure les causes alternatives.

* un *critère de jugement* est toujours un **changement de niveau d'une variable** mesurée le long d'une échelle qualitative, ordinale ou quantitative

3. En pharmacovigilance

* Un *évènement* indésirable médicamenteux devient un *effet* indésirable médicamenteux dès que l'on soupçonne un lien de causalité. L'*évènement déterminant* est l'exposition au produit suspect, soit le changement de 0 mg/ml du médicament suspect dans le sang du patient à X mg/ml; l'*évènement déterminé* est la manifestation clinique indésirable, par exemple une urticaire, qui est le changement de *peau saine* (sans rougeur ni prurit) à *peau atteinte* (rougeur et prurit)

EVENT-DRIVEN TRIAL

Arrêt planifié – Essais -

essai déterminé par événement évaluatifs / critiques; essai avec arrêt / à durée / au seuil d'interruption déterminé par le nombre d'événements évaluatifs / critiques

= dont le seuil d'interruption (i.e. durée, arrêt) est basé sur la survenue d'un nombre prévu à l'avance d'événements évaluatifs (outcomes, endpoints), en quelque sorte par la survenue des résultats selon les critères d'évaluation; imaginons que la mortalité soit un critère d'évaluation principal, on pourrait stopper l'essai quand le nombre total dans les groupes comparés atteint 500 décès

EVIDENCE

evidence; the evidence; scientific grounds / basis; knowledge; evidence base; (the) data / facts

Epistémologie

« Evidence and Practice » - « There presently is not enough *evidence* for using those new costly products » - « This evidence is convincing » - « The facts do not support the hypothesis » - « The *evidence* tells us that aging will play a small role in increased demand for, and costs of, health care. But the *literature* shows that this is far from the full story... Trying to pin the costs on our aging population is not a conclusion supported by *the evidence* »²⁰⁰

preuve/s ; donnée/s (probante/s) ; argument(s); base de(s) données probantes / factuelles; éléments factuels / de fait / de preuves; (les) faits

« Preuves et Pratique » - « Les *arguments* ne sont actuellement pas suffisants pour utiliser ces nouveaux produits onéreux » - « Cette *donnée* / cet *argument* / cette *preuve* est convaincante » - « Les *preuves* nous indiquent que le vieillissement contribuera un peu à faire augmenter la demande – et les coûts – des soins de santé » ...

« Mais la *documentation* confirme que cela ne donne pas une idée juste de la situation » - « Rejeter la responsabilité des coûts sur notre population vieillissante n'est pas une conclusion appuyée par des *éléments de preuve* »

EVIDENCE BASED

Epistémologie

= well established, proven, demonstrated; based on scientific grounds

* opposite of unclear, controversial, unproven, non evidence based

scientifiquement fondé / ancré; basé sur des preuves / la preuve / des données probantes / des évidences / des faits probants / le savoir; bien prouvé / établi / démontré; reposant sur des preuves

²⁰⁰ Reinhardt UE. *Health Affairs* 2003 ; 22(6): 27

EVIDENCE BASED ADVOCACY

Épistémologie

promotion / militantisme fondé sur des preuves

EVIDENCE BASED HEALTH

Prévention

la santé par des mesures scientifiquement fondées

EVIDENCE BASED MEDICINE ; EBM

1. *Savoir médical*

= clinical science (as originally coined by Milos Jenicek), applied to decisions concerning patients and 'healthy' people; should be sound, based on uncorrupted and updated *medical knowledge*

* different from *authority-based medicine* and '*evidence-biased medicine*'

« The term Evidence-Based Medicine (EBM) was coined by the McMaster University research group led by David Sackett and Gordon Guyatt²⁰¹ and first entered the medical literature in Guyatt's 1991 paper entitled 'Evidence-Based Medicine'. Guyatt's aim was to differentiate clinical decision-making based on evaluation of evidence from obedience to dogma. The *British Medical Journal* now considers Evidence-based Medicine to be among the top 15 medical innovations since 1840 »²⁰²

médecine factuelle; science clinique; médecine fondée sur des preuves / les niveaux de preuves / des évidences; médecine des preuves;²⁰³ médecine validée par des preuves / par des données probantes

N.d.T. l'usage du terme anglais, entre guillemets ou non, est répandu mais peu justifié, peu importe qu'il proviennent de paresse intellectuelle, de snobisme ou d'adulation de la recherche anglosaxonne. Jean-Pierre Boissel de Lyon fut l'un des premiers à proposer *médecine factuelle*

= science clinique appliquée aux décisions cliniques, utilisant la recherche clinique expérimentale (e.g. pharmacologie clinique, ECC, méta-analyses) et l'épidémiologie (e.g. études d'observation, épidémiologie clinique, pharmaco-épidémiologie, exploration de mégadonnées) à visée pragmatique, pour éclairer les soignants et les gestionnaires de santé publique dans leurs prises de décision diagnostiques, préventives et thérapeutiques...

Les meilleurs prises de décision clinique dépendent de :

a) un savoir clinique basé sur différents types de preuves : expérimentations (e.g. l'ECC), observations (cohorte, cas-témoin, transversales), explorations (bases de données), notifications spontanées et séries de cas; synthèses méthodiques et méta-analyses

b) une habileté clinique (e.g. intuition, expérience, bon jugement)

c) la prise en compte des préférences des patients, de leurs valeurs, ce qui fait partie de la relation patient-médecin

« La *médecine factuelle* consacre le triomphe des faits sur les opinions »²⁰⁴ - « Le terme EBM a été introduit seulement en 1992 dans la littérature médicale par l'article fondateur du journal de l'association américaine de médecine (le JAMA) intitulé : *Evidence-Based Medicine. A new approach to teaching the practice of medicine*²⁰⁵, co-rédigé par plusieurs médecins réunis autour de Gordon Guyatt et David Sackett de l'université de McMaster au Canada »²⁰⁶

2. *Pratique médicale*

= medical *practice* based on uncorrupted updated medical knowledge generated by sound and transparent *clinical science*

²⁰¹ Guyatt G. *ACP Club* 1991 ; 114 :2

²⁰² Neil Arya,

²⁰³ Othmar Keel, 2011

²⁰⁴ G Bouvenot. *Thérapie* 1996;51:209-11

²⁰⁵ Gordon GUYATT, and THE EVIDENCEBASED MEDICINEWORKING GROUP, «Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine », *Journal of American Medical Association*, 268, 1992, p. 2420-2425

²⁰⁶ Rémy Boussageon, 2013

= conscientious, explicit, and judicious use of current best evidence in making *decisions* about the care of individual patients²⁰⁷
= *application* to patients and clients of sound clinical science, based on uncorrupted and updated medical knowledge
« We want nothing *done* unless it is supported by compelling scientific data as to meaningful beneficial outcomes »²⁰⁸
pratique factuelle; pratique d'une médecine scientifique; pratique fondée sur les niveaux de preuves / sur la science clinique
= *pratique* inspirée de données probantes (validité interne), pertinentes (validité externe), présumées impartiales (sans conflits d'intérêt) et actualisées; *utilisation* consciencieuse, explicite et judicieuse des meilleures preuves (données scientifiques) actuelles dans la prise en charge personnalisée des patients²⁰⁹;

= prise de décisions cliniques en tenant compte de 3 éléments, soit

- (a) l'expertise du clinicien,
- (b) les données probantes issues de la recherche médicale (non limitée aux ECC) et
- (c) les valeurs et les préférences du malade en matière de soins²¹⁰

« C'est une pratique directement inspirée de faits scientifiquement validés²¹¹ » - « La *médecine factuelle* est valable dans la mesure où les données probantes sur lesquelles elle se fonde sont complètes et non biaisées »²¹²

EVIDENCE BASED PHARMACOTHERAPY

Pratique

pharmacothérapie factuelle / fondée sur des preuves / scientifiquement fondée

* ne doit pas se fonder uniquement sur les ECC, même ceux qui ont une grande validité interne et externe, mais sur différentes sources de données et formes de savoir

EVIDENCE BASED PRACTICE

pratique factuelle

EVIDENCE DRIVEN

preuves à l'appui

EVIDENCE FOR

argument pour / en faveur de

EVIDENCE IN MEDICINE

Épistémologie

preuves / données probantes / faits probants en médecine

EVIDENCE LEVEL

evidence strength

niveau de preuves

EVIDENCE OF CAUSALITY

Imputation - Pharmacovigilance

evidence of causality link

« When an ADR occurs shortly after exposure to a suspect drug and disappears shortly after stopping, there is evidence of causality »

(élément de) preuve de lien de causalité

* entre une exposition au produit suspect et la survenue d'une manifestation indésirable

²⁰⁷ Sackett et al. *BMJ* 1996 ; 312(7023) :71

²⁰⁸ Nortin Hadler. *Worried Sick*, page 31

²⁰⁹ Sackett et al. *Evidence-Based Medicine*, Philadelphia : Churchill Livingstone; 2010 – *Prescrire* 2008 ; 28(298) 639 – Greenhalgh T. How to read a paper. The basics of evidence-based medicine. London UK : BMJ Publishing Group ; 1997

²¹⁰ Askheim et al. *Med Humanit* 6.10.2016 ; 0 : 1

²¹¹ G Bouvenot, *Thérapie* 1996;51:209-11

²¹² François Lespérance, *L'actualité médicale (Montréal)*

« Un court délai d'apparition d'un EIM après exposition à un produit suspect et un court délai de disparition après l'arrêt constituent des éléments de preuve du lien de causalité »

EVIDENCE OR BETTING : WHICH BASIS FOR TREATMENT DECISIONS? Méga-essais – Effectologie minimaliste - NNT

* when the *Number Needed to Treat* (NNT) is low, the treatment decision is more evidence based, whereas when the NNT is high, the treatment decision is more like betting in a lottery. Which is what happens in most industry-driven pharmacoprevention endeavors, as evidenced by statins occupying the Top Ten sales figures in developed countries year after year

« We should have evidence. Very often we cannot get it and have to bet. But at that point, when evidence stops and betting starts, we are no longer doing evidence-based medicine »²¹³

* For examples of a low NNT, take the removal of a kidney stone by a urologist, or the reduction of a dislocated shoulder in the ER room, or blood replacement after major bleeding during heavy surgery, or vitamin C replacement in cases of scurvy; the NNTs are close to 1. There no need for a megatrial. Just as there are *N of One* trials, there are NNTs of One....

When British Navy physician James Lind performed the first ever clinical trial on 12 sailors suffering from scurvy in 1747, the 2 that were given citrus fruit daily were cured, but none of the 5 other pairs given other mixtures. ARR = 100%, NNT = 1

« Why undertake megatrials if the best you can hope for are small effects ? » says Nortin Hadler ; megatrials are an admission of 'small effectology', of pursuing benefits too small to be clinically relevant

les faits ou le hasard, sur quoi fonder les décisions thérapeutiques ?

* des *Nombres de sujets à traiter* élevés (50, 100, 200 et plus) assimilent la décision thérapeutique à une lotterie, un casino, alors que des NNT bas (5 à 20 par exemple) procurent un fondement scientifique plus solide. En pharmacologie préventive les NNT sont presque toujours trop élevés et la *prévention quaternaire* doit en protéger les patients et les clients

« Quelle valeur du NNT justifie un traitement ? Une étude qui avait abordé la question estimait qu'au-dessus de 13, le NNT devenait non intéressant. Un NNT de 50 veut dire que le patient a 98% de probabilité de prendre le médicament pour rien... Quand on dit ça au patient individuel, c'est assez rare qu'il se décide à le prendre »²¹⁴...

Il faut de plus normaliser en annualisant le NNT s'il s'agit de traitement au long cours, et il faut pondérer par la gravité des bienfaits et la gravité des torts ainsi que par les coûts directs et indirects du traitement

* La dacryocystite aigue (inflammation du sac lacrymal) de l'adulte est souvent très douloureuse et de résolution lente même sous antibiothérapie systémique. On a traité 12 patients consécutifs par l'incision, le drainage et l'application directe d'antibiotique dans le sac infecté : la douleur a disparu presque immédiatement et l'infection a régressé rapidement. En somme, le NNT par incision pour le traitement de la dacryocystite aigue adulte est de 1. Les patients non incisés n'éprouvent jamais de telles guérisons spectaculaires²¹⁵...

Voilà une étude observationnelle valide, où les statistiques ne sont pas nécessaires. Le groupe témoin est constitué des antécédents de tous les autres patients adultes affectés de la même infection d'un sac lacrymal ou encore du patient avant l'incision qui sert alors de son propre témoin

EVIDENCE QUALITY²¹⁶

level of evidence

* High-quality evidence means that further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect

* Moderate-quality evidence means that further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate

* Low-quality evidence means that further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate

²¹³ Nancy Cartwright. <http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2811%2961737-6/fulltext?elsca1=ETOC-LANCET&elsca2=email&elsca3=segment>

²¹⁴ Mikael Rabaeus, 2012

²¹⁵ Cahill & Burns. *Ophthalmic Plastic Reconst Surg* 1993 ; 9(1)

²¹⁶ Tom Jefferson, *Clinical Evidence*, 2009

of effect and is likely to change the estimate

* Very low-quality evidence means that any estimate of effect is very uncertain

niveau de preuve

EVIDENCE STRENGTH

evidence level

force de la preuve ; niveau de preuves

EVIDENCE SYNTHESIS

Analyse

« Evidence synthesis, coverage decisions, and prescription utilization »²¹⁷

« The Cochrane methods for extracting, appraising and *synthesising* the evidence »²¹⁸

synthèse des données / des éléments de preuve ; synthèse du savoir / des connaissances

= synthèse de l'état actuel des connaissances, du savoir

« Synthèse des données, décisions de remboursement et utilisation par les prescripteurs »

« La méthodologie Cochrane pour extraire, évaluer et *synthétiser* les éléments de preuve »

EVIDENCE-BIASED MEDICINE

Ironie

« Companies may be practicing their version of EBM... »²¹⁹ - « A systematic process aimed at eliminating or overcoming apparently inconvenient data through *coding bias*, *selective reporting*, lack of independent *access to the data* and *ghostwriting spin*, is the exact antithesis of science and reduces publications to the status of marketing copy »²²⁰

médecine pseudo-factuelle

EVIDENCE, GUIDELINES AND OUTCOMES

les preuves, les directives et les résultats; les éléments de preuve, les guides de pratique et les résultats

EVIDENCED CLINICAL BENEFIT

intérêt clinique démontré / fondé (scientifiquement)

EVIDENTIARY VALUE OF ADR CASE REPORTS

Pharmacovigilance - Imputation

« Although we are told we cannot believe the evidence of our own eyes, in fact 80% of the time when doctors report on adverse events they turn out to be right — from heart attacks to suicides to changed hair on oral contraceptives »²²¹

niveau de preuve des observations cliniques d'EIM

EVIDENTIAL ARGUMENT

Épistémologie

argument probant

EVIDENTIARY BASIS

base scientifique ; fondement factuel / probant

EVIDENTIARY CLAIMS

allégations / affirmations / prétentions / revendications de preuves

EVIDENTIARY HURDLES

AMM – Règlementation

²¹⁷ <http://iospress.metapress.com/content/87765312557h1326/>

²¹⁸ Tom Jefferson, 2012

²¹⁹ *Pharmageddon*, page 102

²²⁰ *Pharmageddon*, page 112

²²¹ David Healy 29.1.2012 - Site <http://davidhealy.org/>

« *Evidentiary hurdles* of the FDA »²²² - « The *evidentiary hurdles* of the FDA are often criticized by pharmaceutical companies and patient advocacy groups for slowing access to promising therapies. On the other hand, truncated premarket review can lead to the approval of drugs that are ineffective, unsafe, or both »²²³

exigences scientifiques ; exigences en matière de (niveau de) preuve

N.d.T. *hurdle* signifie *obstacle*

« Obstacles / exigences réglementaires de la FDA », pour les promoteurs, les exigences deviennent des obstacles, tandis que pour les patients elles deviennent des barrières de protection.

EVIDENTIARY MATTER

Épistémologie

éléments probants / de preuves

EVIDENTIARY STANDARDS

Épistémologie

normes de preuve /en matière de preuve

EVIDENTIARY THRESHOLD

Épistémologie

niveau de preuve

EVIDENTIARY VALUE

Épistémologie

valeur probante

EVIDENTIARY VALUE OF AN ADR REPORT

Pharmacovigilance

imputabilité d'un signalement d'EIM

EXANTHEMATOUS DRUG ERUPTIONS D

Dermatovigilance

« Exanthematous drug eruptions, also called morbilliform or maculopapular drug rashes, occur in 1 to 5% of first-time users of most drugs. These often pruritic skin reactions typically appear 4 to 21 days after a person starts taking the causative medication and are characterized by symmetrically distributed, pink-to-red macules and papules that spread rapidly and may coalesce. Identifying and discontinuing the causative drug are the most important steps in management »²²⁴

exanthèmes médicamenteux ; éruptions médicamenteuses exanthémateuses

Voir aussi DERMATOVIGILANCE

EXCESS MORTALITY

Épidémiologie

surmortalité

EXCESS RISK

Statistique

Voir ATTRIBUTABLE RISK

EXCIPIENT RELATED NEONATAL MORTALITY

Excipient – Agent de conservation – Galénique – Toxicovigilance – Déchallenge populationnel

mortalité néonatale associée à un excipient

« La FDA fut notifiée en 1981 de décès de nouveau-nés exposés à un agent de conservation dans le salin servant au rinçage des

²²² Darrow et al. *N Engl J Med* 2014; 370: 1252 - DOI: 10.1056/NEJMhle1311493

²²³ Darrow et al. *Op. cit.*

²²⁴ Robert S Stern. *N Engl J Med* 2012; 366: 2492

cathéters installés dans une veine centrale de prématurés pesant moins de 2,5 kg : 10 cas survinrent en 6 mois dans une institution tandis que 6 cas furent observés dans un autre hôpital en 16 mois. La FDA recommanda de ne plus faire usage de l'alcool benzylique dans ce contexte et cette 'épidémie' de décès prit fin, ce qui peut être considéré comme un *déchallenge populationnel positif*²²⁵»

EXECUTION OF A CLINICAL TRIAL

Essais

implementation of a clinical trial

déroulement / exécution / mise en œuvre / réalisation d'un essai clinique

EXPECTED ADVERSE DRUG REACTION

Pharmacovigilance – Règlementation

TN : Not to be confused with *predictable*, applicable to *unintended pharmacodynamic* effects (side effects, overdoses)

= *fully, explicitly labeled* in the package insert (monograph) - whenever any of these properties are well documented or relevant to prescribing and deprescribing decisions - including :

- a) severity,
- b) specificity,
- c) frequency level
- d) potential seriousness of course

effet indésirable médicamenteux attendu

NdT : Ne pas confondre avec *prévisible* (predictable) qui s'applique aux EIM dits de type I et reliés aux propriétés pharmacodynamiques du produit, comme un *effet latéral* (side effect) ou un *surdosage* (overdose)

= pleinement, explicitement libellé dans la monographie (RCP) - selon leur niveau de documentation ou leur pertinence aux décisions de prescrire ou de déprescrire - incluant :

- a) *sévérité*,
- b) *spécificité*,
- c) niveau de *fréquence*
- d) *gravité* potentielle des suites

Ces éléments sont essentiels pour *hiérarchiser* adéquatement l'information concernant la pharmacovigilance

EXPECTED ADVERSE EXPERIENCE

Pharmacovigilance – Règlementation - RCP

expected adverse event / reaction

NT : *experience*, in FDA jargon, encompasses both the notion of (*unrelated*) *event* and the notion of *reaction* (i.e. suspected, *related* in at least one person's mind, the patient or his caregiver)

= Adverse experience listed in the current FDA-approved *labeling* for the drug or licensed biological product. This would include any section of the *labeling* that refers to adverse experience information²²⁶

événement / effet indésirable attendu

= mentionné dans le RCP, la monographie

EXPECTED BENEFIT

résultat escompté / attendu

EXPECTEDNESS OF AN ADR

labelness of an ADR

= presence of an ADR in the label, the monograph, the summary of characteristics, for regulatory purposes

²²⁵ Biron P. La pharmacovigilance de A à Z - Gershanik. *Clin Res* 1981;29:895a – *MMWR* 1982;31:290

²²⁶ FDA, 2012

Pharmacovigilance - Règlementation

niveau du caractère attendu d'un EIM

*déterminé par la présence de l'EIM dans la monographie, le résumé des caractéristiques du produit, pour fins de réglementation; on sait que l'on ne peut poursuivre un fabricant pour les torts subis par un médicament si ce tort est 'attendu', i.e. mentionné dans le RCP

EXPEDITED REVIEWS AND NUMBER OF TRIAL PARTICIPANTS (FDA)

AMM - Règlementation

« A recent study showed that drugs benefiting from *expedited approval programs* (in 2008) were tested for efficacy in a median of only 104 patients, as compared with 580 patients for nonexpedited review. Data collected with the use of early-stage clinical-trial methods are unstable and may be subsequently disproved in larger, more-rigorous trials »²²⁷

évaluations accélérées et effectif des participants

EXPERIMENTAL DOSAGES DURING COMPANY TRIALS

Posologie des nouveaux produits – Validité externe – Essais

« In company trials, no company is prepared to take a chance that their drug won't beat the placebo so they err on the side a higher dose. If these studies get the drug on the market, the trial results are taken to mean that doctors should use the trial dose, even though it is likely to be *too high* for many people...

For example, early-trials thiazide doses for hypertension were 10 X higher than necessary, while the lowest dose of Prozac™ (fluoxetine) for depression was 4 X higher than many people needed »²²⁸

* Because trials are necessarily short, even for drugs aimed at chronic diseases, dose-related ADRs are more likely to appear after long-term use

* In many instances the dosings recommended in the initial label of new drugs has to be brought down because of adverse reactions developing upon longer usage

* Overdosing during trials reduces their *external validity* because the recommended dosage may not be *safe* in clinical practice, but benefits their statistical sensitivity since a reduced experimental dosage may have lacked efficacy

* For those reasons, the lowest recommended dose may be safer when prescribing certain new products; or better still, wait 5-7 years before prescribing them, as recommended by Sidney Wolfe at *Public Citizen Health Research Group*, editors of *Worst Pills Best Pills*

posologies expérimentales dans les essais sponsorisés

* Pour accroître ses chances de 'battre le placebo', les promoteurs choisissent souvent des doses trop fortes, comptant sur le fait que les EIM liés à la dose n'ont pas le temps d'apparaître au cours d'essais d'une durée nécessairement limitée

* Attention à la posologie des nouveaux produits, vaut mieux choisir la dose la plus faible pour éviter les EIM; encore mieux, attendre 5-7 ans avant de les utiliser. On aura alors eu le temps d'en découvrir sur le terrain clinique la meilleure posologie et de connaître ses effets indésirables

* Le surdosage durant les essais en réduit la *validité externe* parce que le dosage recommandé ne sera pas sécuritaire en pratique courante mais en augmente la sensibilité statistique parce qu'à dose réduite le produit expérimental se serait peut-être avéré inefficace

EXPERIMENTAL GROUP

Essais

treatment / treated group; study drug group

groupe intervention / expérimental / traité / verum

* par opposition au groupe témoin

²²⁷ Darrow et al. *NEJM* 2014 - <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMhle1311493>

²²⁸ *Pharmageddon*, page 88

EXPERIMENTAL PLAN

* parallel, crossover, cluster, factorial

plan expérimental

* parallèle, croisé, en grappe, factoriel

EXPERIMENTAL SETTING

medical research oriented setting; clinical trial setting

* as opposed to *clinical setting*

situation expérimentale; contexte expérimental; contexte de recherche / d'essai clinique

* par opposition à situation / contexte clinique; pratique médicale courante / quotidienne; 'dans la vraie vie'

EXPERIMENTAL THERAPEUTIC RESEARCH

experimental clinical research

recherche thérapeutique / clinique expérimentale

* par opposition à *observationnelle*. Elle peut être médicamenteuse ou non médicamenteuse

EXPLANATORY AND PRAGMATIC ATTITUDES IN THERAPEUTICAL TRIALS – (Article)

Daniel SCHWARTZ & Joseph LELLOUCH. *J Chronic Dis* 1967; 20: 637-48

* L'essai à visée *explicative* exige des mesures de contrôle axées sur la confiance dans le lien de causalité d'une différence observée entre un groupe exposé à un déterminant quelconque et un groupe témoin, dite aussi *validité interne*. Il s'agit de recherche fondamentale visant la connaissance

* L'essai à visée *pragmatique* exige des mesures de contrôle axées sur la pertinence, la généralisation, d'une performance supérieure observée dans un groupe expérimental comparé à un groupe témoin ; elle doit inspirer confiance par sa *validité externe* pour éclairer la prise de décision en pratique médicale. Il s'agit de recherche appliquée visant la prise de décision

* Ces deux attitudes doivent se faire sentir dans chaque type de mesures de contrôle : au niveau des groupes comparés, des conditions expérimentales, des méthodes de mesure, de l'observance de la comparaison, des statistiques et de l'interprétation des résultats

EXPLANATORY AND PRAGMATIC INTERPRETATION OF RISK

* When a drug is associated with a risk of an ADR, the relative risk increase (RRI) is useful for determining the level of confidence in a causal relation (aka as internal validity). For example, olmesartan increases the adjusted risk of malabsorption 3.2 times and by 4.8 x that of coeliac disease²²⁹. The risk of hospitalization for enteropathy is increased 10 fold. A RRI > 3 is usually considered a strong signal.

On the other hand, when compared with other sartans and with ACE inhibitors, the absolute risk increases (ARI), useful for taking a treatment decision (aka as external validity) are very small : NNH = 26 300 patient-years of treatment compared to other sartans and NNH = 32,250 patient-years of treatment compared to ACE inhibitors

interprétation explicative et pragmatique du risque

* Comme il existe déjà plusieurs sartans ne présentant pas ce risque, Prescrire suggère le retrait du marché de l'olmesartan²³⁰

EXPLANATORY TRIAL

- *Essais*

proof of principle / proof of concept / efficacy trial; fundamental research trial

« Explanatory or efficacy trials, are designed to answer whether a treatment can demonstrate benefit in a select population. Such trials normally compare an intervention to placebo or to another active intervention that may not be standard of care.

²²⁹ Basson et al. *Gut* 2014 ; 23(S1) : 189

²³⁰ *Prescrire* 2016 ; 36(388) : 110

They also focus on a narrow set of outcomes to which the intervention is targeted »²³¹

« Trials of healthcare interventions are often described as either explanatory or pragmatic. *Explanatory* trials generally measure efficacy—the benefit a treatment produces under ideal conditions, often using carefully defined subjects in a research clinic. An *explanatory* approach recruits as homogeneous a population as possible and aims primarily to further scientific knowledge »²³²

* Some consider that first-in-humans are a form of explanatory trials when an entirely new concept is tested. Phase I regulatory trials are also first-in-human trials

* So called *fundamental research* uses explanatory trials, to increase *knowledge*

* opposite of pragmatic trial, aiming at taking *decisions*; see that entry

essai explicatif / à visée explicative / de preuve de concept

= visant à expliquer un phénomène, donc à améliorer la compréhension, les connaissances dites fondamentales

« L'attitude explicative poursuit essentiellement un but de connaissance fondamentale, qui pourra être utilisée ultérieurement – parfois immédiatement, mais pas toujours – comme point de départ pour une amélioration des soins », selon l'auteur de cette distinction, le statisticien parisien Daniel Schwartz²³³ considéré père de la biostatistique française

* On peut valablement exprimer les résultats en *risques relatifs*, en *ampleur de l'effet (effect size)*. La *validité interne* est prioritaire dans l'évaluation des résultats. S'oppose à *essai pragmatique*.

* Les essais *explicatifs* sont destinés par exemple à comprendre le mécanisme d'action d'un nouveau traitement, à tester une hypothèse explicative ; ils diffèrent des essais *pragmatiques* destinés à évaluer si – dans les conditions proches de la pratique – un traitement est meilleur qu'un autre ou qu'un placebo

* Les promoteurs l'utilisent en Phase II de la mise au point de produits dont le mécanisme d'action est nouveau, comme prérequis aux essais à visée pragmatique de Phase III où c'est la *validité externe* qui s'impose ainsi que l'expression des résultats en *risques absolus*

EXPLORATORY STUDY

hypothesis-generating study; fishing expedition *ironically*

étude exploratoire

EXTERNAL VALIDITY

Analyse critique – Essais - Pertinence

generalisability / relevance / applicability to medical practice; clinical relevance

« What is learned in a trial should be suitable for extrapolation and application elsewhere beyond the restriction of the immediate setting. In RCTs this attribute is called *external validity* »²³⁴

validité externe ; généralisabilité; applicabilité; **pertinence clinique**

* elle équivaut à la confiance dans l'applicabilité clinique, l'extrapolation en pratique courante, la généralisation des résultats à la clientèle qui sera exposée au produit, à la patientèle rejointe après commercialisation. Dans un essai à visée *pragmatique*, les mesures de contrôle visent à assurer la *validité externe*

* La représentativité des participants pose toujours problème quant à leur propension à bien répondre au produit étudié et leur susceptibilité aux effets indésirables, et n'est jamais à 100% ... Le sexe, l'âge, la sévérité de la maladie traitée, la comorbidité, la comédication, etc. sont trop souvent éloignés de la population qui sera traitée

EXTREMELY RARE RARE ADVERSE DRUG REACTION

Pharmacovigilance

²³¹ <http://www.ti.ubc.ca/sites/ti.ubc.ca/files/88.pdf>

²³² Roland & Torgerson. *BMJ* 1998 ; 316 : 285 - doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.316.7127.285>

²³³ Schwartz et coll. *L'essai thérapeutique chez l'homme*. Paris : Flammarion ; 1970 – 297 pages

²³⁴ Alvan Feinstein 1995, op. cit.

effet indésirable médicamenteux rarissime

= survenant chez > 100 000 à < 1 par million de patients exposés

FACTS BOX

Statistiques

tableau de valeurs

FACTUAL EVIDENCE

réalités factuelles

FAIR TEST

juste évaluation

FAIR COMPARISON

comparaison juste

FALSE ALERT IN TERATOLOGICAL : BENDECTIN™

Fausse alerte – Tératovigilance

fausse alerte en tératovigilance : le Bendectin™

« An example of a ritual humiliation of an erring scientist is the treatment of William McBride, a doctor who won accolades for reporting the harm caused to babies by the drug thalidomide but who was later found guilty of fraud in a study of the drug Bendectin™. McBride's research career was halted by the fraud claims...

However, there was an extra ceremony of degradation, seemingly unnecessary: his licence to practise medicine was revoked. McBride's degradation was public, formal, both textual and embodied, and severe: asked what effect the experience had on him, McBride said 'It has nearly killed me' »²³⁵

* Il s'agit d'une association fixe utilisée contre les nausées et vomissements gravidiques qui contenait à ses débuts 3 principes :

- a) doxylamine, un antihistaminique H1 qui agit comme antinauséeux/antiémétique
- b) pyridoxine (vitamine B6)
- c) dicyclovérine, retirée du produit peu avant l'arrêt de commercialisation

* Le produit fut *suspecté à tort* d'occasionner des anomalies congénitales. Plusieurs enquêtes cas-témoins furent réalisées et la réhabilitation fut basée sur l'ensemble des résultats. La durée de mise sur le marché fut de 27 ans et le nombre de femmes enceintes exposées est estimé à quelque 33 M, soit 20 à 40% des américaines enceintes. Le retrait volontaire du marché en juin 1983 fut réellement volontaire de la part du fabricant. Aussi vendu sous le nom de Debendox^{MD} dans d'autres pays²³⁶

* La réhabilitation se déroula au Canada : Un laboratoire a été autorisé par la DGPS (Santé Canada) à commercialiser l'association doxylamine et pyridoxine sous le nom de Diclectin^{MD}. Pour réduire la méfiance résiduelle des obstétriciens, la DGPS renforça le libellé en spécifiant la catégorie thérapeutique comme étant *Antinauséeux contre la nausée et le vomissement de la grossesse...*

Un groupe d'experts canadiens publie le 11.08.1989 une déclaration affirmant que cette association fixe est sécuritaire. Les autorités britanniques avaient déjà exprimé le même avis. Le gouvernement canadien maintient donc son AMM du produit par un fabricant canadien²³⁷

* Reste à savoir si le produit est supérieur au placebo de façon cliniquement signifiante

FALSE DUPLICATE ADR REPORT

Pharmacovigilance

* Occurs when two reports – submitted by the same or different reporters – concern the same ADR (same day, same patient, same drug, same event) but provide complementary and useful information on the case, and are recognized as two reports of

²³⁵ Daniel, 1998, p.157, quoted by Thérèse-Sandrin and Brian Martin in <http://www.bmartin.cc/pubs/10prometheus.html>

²³⁶ Fleming. *BMJ* 1981; 283: 99 – CSM/MCA. *Current Problems in Pharmacovigilance* 1981; 6 – *Lancet* 1984; 2: 205 – *BMJ* 1985; 271: 918

²³⁷ CSM/MCA. *Current Problems Pharmacovigilance* 1981; 6 – *Lancet* 1984; 2: 205 – Medico-Legal Committee Opinion. *J Soc Obs Gyn Can* 1995; 17: 162 – Koren. *Can J Clin Pharmacol* 1995; 2: 38

the same occurrence

faux doublon de pharmacovigilance

FALSE NEGATIVE RESULT *Diagnostic*

résultat faux négatif / faussement négatif

= résultat d'examen normal chez un sujet pourtant atteint d'une anomalie ou pathologie recherchée

FALSE POSITIVE RESULT *Diagnostic*

résultat faux positif / faussement positif

= résultat d'examen anormal chez un sujet pourtant non porteur de l'anomalie ou pathologie recherchée

FALSIFICATION OF RAW DATA

faking of raw data

falsification / maquillage des données brutes

FAMILY HISTORY OF ADRs

Pharmacovigilance – Informativité – Prédicteur lié au patient

antécédents familiaux d'EIM

FATAL ADVERSE DRUG REACTIONS

Poids des EIM

effets indésirables médicamenteux fatals

« La vie est trop courte pour succomber prématurément à un traitement inutile »²³⁸

* Ils dépassent maintenant (en 2012) les accidents de la circulation comme causes des décès aux EU – Gotzsche, par des méthodes indirectes de calcul, pense qu'ils sont devenus la 3^e cause de mortalité aux É-U; malheureusement on ne peut confirmer cette assertion directement, car cela nécessiterait :

- a) une enquête épidémiologique solide (mais qui aurait intérêt à la financer?)
- b) une amélioration sérieuse dans l'utilisation correcte des codes diagnostiques destinés aux bases administratives des hôpitaux et des assureurs, lors d'un décès
- c) une formation spécifique des médecins (hospitaliers, urgentologues, légistes...) pour qu'ils soient incités à bien diagnostiquer les décès médicamenteux

FATAL ADVERSE EVENTS FROM HOSPITAL STAYS

Iatrovigilance

fatal adverse events from hospital care

* in fact, these are fatal adverse effects since an *event* becomes an *effect* once hospital care is suspected to be causal or contributive

événements indésirables mortels des soins hospitaliers / des séjours à l'hôpital

* en pratique il s'agit d'effets indésirables fatals car un *événement* devient un *effet* dès que ces soins sont soupçonnés de jouer un rôle causal ou contributif

FDA ADVERSE EVENT REPORTING SYSTEM ; FAERS (USA) - (Site web)

Pharmacovigilance nationale

* formerly AERS

= computerized information *database* designed to support the FDA's post-marketing safety surveillance program for all approved drug and therapeutic biologic products. The FDA uses FAERS to monitor for new adverse events and medication errors that might occur with these marketed products²³⁹

« The FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) is a *database* that contains information on adverse event and medication

²³⁸ Martin Winckler. Postface de *Les inventeurs de maladies* par Jorg Blech, Paris; Actes Sud :2005, p 266

²³⁹ <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/default.htm>

error reports submitted to FDA. The database is designed to support the FDA's post-marketing safety surveillance program for drug and therapeutic biologic products. The informatic structure of the FAERS database adheres to the international safety reporting guidance issued by the *International Conference on Harmonisation* (ICH E2B)...

Adverse events and medication errors are coded to terms in the *Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) terminology* »²⁴⁰

(base de) pharmacovigilance étatsunienne

* cette *base de données* nationale – les notifications spontanées ou règlementaires d'EIM et d'erreurs médicamenteuses - est la plus importante du genre au monde, dépassée seulement par la base internationale de l'OMS maintenue au *Uppsala Monitoring Center* (UMC) en Suède

FEASIBILITY AND PIVOTAL STUDIES

« The company conducted a *feasibility* study of 44 patients at four centers with a five-year follow-up plan. In addition, the company conducted a *pivotal* study of 100 patients at 14 centers with a five-year follow-up plan »²⁴¹

études de faisabilité et études pivots / décisives

N.d.T. *pivot* est un emprunt que les laboratoires utilisent souvent pour qualifier une étude qui sera déterminante, décisive dans le dossier d'AMM. Éviter *pivotal*

FEBRILE NON HAEMOLYTIC TRANSFUSION REACTION; FNHTR

Hémovigilance

réaction transfusionnelle fébrile non hémolytique

FEEDBACK FROM PHARMACOVIGILANCE CENTERS

information feedback from pharmacovigilance centers

Pharmacovigilance – Agences

1. To the reporters
2. To the medical community

retour d'informations de la part des centres de pharmacovigilance

1. Aux notificateurs
2. À la collectivité médicale

* il est notoire qu'à la suite de signaux importants de pharmacovigilance provenant surtout de la notification spontanée, les agences du médicament font trop souvent preuve de rétention d'information ou de retard indu à communiquer des risques, ajouter des précautions d'emploi, restreindre les indications, voire exiger un retrait du marché

FEMALE GENDER AND ADVERSE DRUG REACTIONS

Facteur favorisant - Pharmacovigilance

« Female gender is a risk factor for the development of ADRs »²⁴²

le genre féminin et les effets indésirables médicamenteux

* le léger excès d'EIM observé chez les femmes explique très partiellement leur faible participation aux essais cliniques servant à obtenir une AMM.

* En pharmacovigilance, le sexe féminin est un facteur prédisposant *lié au patient*

FIDDLING OF DATA *Éthique de la recherche*

tripotage de données

FIELD STUDY

étude sur le terrain

* par opposition à étude dans des bases de données informatisées contenant forcément des données secondaires sujettes à de nombreux biais

²⁴⁰ <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/default.htm>

²⁴¹ <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm296923.htm>

²⁴² Montastruc JL et al. *Fundam Clin Pharmacol*. 2002; 16(5): 343

FILLED-IN ADR REPORT

Pharmacovigilance

« Some patients have filled in by themselves an adverse drug reaction report »

formulaire de pharmacovigilance renseigné / complété / rempli *anglicisme répandu*

« Des patients ont *complété* par eux-mêmes un formulaire d'EIM... Le formulaire *renseigné* est à envoyer au CRPV »

FINASTERIDE *Pharmacovigilance*

Voir POST-FINASTERIDE SYNDROME

FIRST OR SECOND-LINE EVIDENCE OF EFFICACY

Analyse critique

preuves d'efficacité de premier ou de second niveau

FIRST-DOSE PHENOMENON

Pharmacovigilance

« Alpha-blockers are notorious for their first-dose effect of acute hypotension during the early initiation period ... risk of ischemic stroke is increased by +40% in 50+ year-old men in first weeks and +111% in those without concomitant antihypertensive agents »²⁴³

phénomène de la première dose

* comme l'hypotension artérielle dans les premières semaines d'utilisation de l'alpha-bloquant tamsulosine contre le prostatisme

FIRST-TIME USE ADR *Pharmacovigilance*

« Reactions can occur with *first-time use* of acetaminophen or at any time while it is being taken »

effet indésirable / EIM après la première dose / exposition

FIXED DRUG ERUPTION *Dermatovigilance - EIM*

érythème pigment fixe

« Toujours d'origine médicamenteuse = éruption cutanée sous forme de zones inflammatoires bien limitées au même endroit à chaque traitement par le médicament en cause »²⁴⁴

* Cette caractéristique facilite l'imputation. Même des produits alimentaires, comme le café, peuvent avoir le même effet

FIXED DRUG ERUPTION *Dermatovigilance – Critère d'imputation sémiologique – Critère d'imputation topographique – Critère d'imputation chronologique*

érythème pigmenté fixe

= Éruption cutanée toujours d'origine médicamenteuse faite de zones inflammatoires bien délimitée, 1-10 cm, rondes, rouges, apparaissant toujours au même endroit à chaque prise du produit suspect, pruritiqes, bulleuses dans plusieurs des cas rapportés, guérissant en une dizaine de jours et laissant une hyperpigmentation résiduelle grisâtre ou gris-ardoise²⁴⁵...

Le délai d'apparition est plutôt court, souvent quelques heures, moins d'une journée dans la moitié des cas rapportés. Le rechallenge est toujours positif en quelques heures. L'imputabilité est de 4/4 car il n'y a pas d'autres causes connues, sauf s'il y a 2 produits suspects. C'est un EIM totalement spécifique par sa sémiologie et une des rares dermatoses spécifiquement pharmacologiques; il y a aussi les réactions cutanées au site d'application d'un médicament.

FLAGGING REPORTS *Pharmacovigilance - Agence*

* said of a drug agency alerting professionals about ADR reports of high signaling value, suggesting the detection of some new worrisome ADRs

alerte de nouveau signal

* se dit d'une agence du médicament qui publicise la réception d'observations cliniques d'EIM à haute valeur de signalement, suggérant la détection de nouveaux EIM inquiétants

²⁴³ <http://www.cmaj.ca/content/188/4/255.abstract?etoc>

²⁴⁴ *Prescrire* 2005 ; 25(265) : 667

²⁴⁵ Bénichou C. *Adverse Drug Reactions*. Wiley ; 1994, page 51 - *Prescrire* 2009 ; 29(313) : 832

FLAWED METHODOLOGY

méthodologie défectueuse / fautive

FLAWED RESULTS

résultats fautifs / erronés

FLAWED SURGERY RESEARCH

« A recent article in *The BMJ* reminds us that drugs are not the only aspect of clinical care for which the evidence base is inadequate. Stephen Chapman and colleagues report that 1/5 surgical trials are stopped early and that 1/3 remain unpublished nearly 5 years after completion (doi:10.1136/bmj.g6870). As summarised in the linked editorial by John Ioannidis (doi:10.1136/bmj.g7089), too many surgical trials are ‘unregistered, unfinished, unpublished, unreachable, or simply irrelevant’ »²⁴⁶

recherche défectueuse en chirurgie

FLAWED TRIAL DESIGN

Essais

conception d’essai défectueuse / fautive / erronée; plan expérimental / d’étude défectueux ; design défectueux *emprunt*

FOLLOW-UP LETTER *Pharmacovigilance*

courrier de relance

= Message provenant d'un Centre de pharmacovigilance, destiné à obtenir des précisions complémentaires de la part d'un notificateur d'EIM

* On y remercie le déclarant, on demande s’il y a lieu des renseignements complémentaires, on le renseigne sur la documentation de l’EIM rapporté (pour le motiver à notifier et améliorer la qualité de ses prescriptions futures)

FOLLOW-UP STUDY

Étude observationnelle

étude de suivi

FORCE OF MORBIDITY

Épidémiologie

attack rate

= A theoretical measure of the number of new cases of a condition that occur at a point in time or per unit of population-time, e.g., in person-time (person-years) at risk (Oxford Dictionary)

force de morbidité

FOREGIVING MEASUREMENT SCALE

Critère d’évaluation

échelle de mesure indulgente

= échelle trop simpliste menant à trop de réponses faussement positives

* comme on utilise notamment en psychopharmacologie, mais aussi en cardiologie préventive

FOREIGN CLINICAL TRIAL

Essais– Délocalisation

essai conduit à l’étranger

* Pour l’Amérique du Nord et l’Europe de l’Ouest, il s’agit de l’Europe de l’Est, l’Amérique du Sud, la Russie et surtout l’Asie (Chine et Indes), où la pauvreté et l’illettrisme des participants, ainsi que l’absence ou les carences de traditions scientifique et éthique dans la profession médicale expose à la médiocrité dans l’observance des protocoles, pour ne pas en dire davantage...

FOREIGN OUTSOURCING OF TRIALS

Essais

²⁴⁶ Fiona Godlee. *BMJ* 2015;350:g7811

sous-traitance des essais à l'étranger

* implique le recours à des entreprises de développement clinique et la délocalisation des essais cliniques

FORENSIC PHARMACOVIGILANCE *Criminologie*

pharmacovigilance légale

FOREST PLOT

blobbogram

Statistique – Méta-analyse

« A graphical representation of the individual results of each study included in a meta-analysis together with the combined meta-analysis result. The plot also allows readers to see the heterogeneity among the results of the studies. The results of individual studies are shown as squares centred on each study's point estimate. A horizontal line runs through each square to show each study's confidence interval - usually, but not always, a 95% confidence interval...

The overall estimate from the meta-analysis and its confidence interval are shown at the bottom, represented as a diamond. The centre of the diamond represents the pooled point estimate, and its horizontal tips represent the confidence interval »²⁴⁷

blobbogramme; graphique en forêt

FORMS OF KNOWLEDGE

Épistémologie

formes de savoir

FREQUENCY OF AN ADVERSE DRUG REACTION

Pharmacoépidémiologie

fréquence d'un effet indésirable médicamenteux

= nombre d'occurrences divisé par le nombre de participants exposés; l'inversion donne le NNH. Si 1 patient exposé sur 100 ou 1% subit un méfait, le NNH est de 100. Il est souhaitable d'ajouter l'intervalle de confiance du NNH. Si cet IC à 95% s'étend de 0,9% à 1,1%, le NNH s'étend de 111 à 91

* Il est difficile mais souhaitable, pour faciliter la communication, de convertir des ordres de grandeur de fréquence par des classes ordinales (rangs). Le numérateur est un cas (atteint d'un EIM), le dénominateur est un patient exposé à la durée moyenne d'un traitement (*course*) ou à un traitement d'une durée spécifiée (jours, mois, années...)...

* Il faut se méfier des fréquences exprimées en nombre de cas par nombre de comprimés vendus aux distributeurs : cette pratique nous impose la conversion en durée moyenne d'un traitement et la prise en compte de la posologie moyenne quotidienne...

* Il faut parfois se méfier des fréquences exprimées en nombre de cas par *personnes-année* d'exposition, autrement dit en mettant au dénominateur la densité d'incidence au lieu du nombre d'exposés quand la survenue de l'EIM met fin à l'exposition car les patients sans cet EIM seront observants plus longtemps et contribueront trop à gonfler le dénominateur et ainsi on sous-estime le NNH au moment de prescrire

* Pour les EIM reliés à la durée de traitement (effet cumulatif) ou à la dose ou à la voie, il faut calculer séparément les fréquences

* Un peu d'histoire : Le besoin d'harmoniser l'expression des fréquences avait déjà été rappelé dès 1973²⁴⁸ - Les ordres de grandeur des 6 niveaux présentés ci-dessous sont inspirés de l'échelle logarithmique initialement proposée par Inman – pionnier britannique de la pharmacovigilance - puis reprise par différents intervenants dont le Groupe de travail CIOMS III en 1995 :

- a) Très fréquent (*very frequent*) : > 10% (plus d'un EIM sur 10 exposés, NNH < 10)
- b) Fréquent (*common*): 1% - 10% (de 1 sur 10 à un sur 100, NNH de 100 à 10)

²⁴⁷ <http://www.cochrane.org/glossary/5#term223>

²⁴⁸ Hollister. *Clin Pharmacol Ther* 1973; 3: 309

| | |
|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| c) Peu fréquent (<i>uncommon</i>) : | 0,1% - 1% (de 1 sur 100 à un sur 1000, NNH de 1 000 à 100) |
| d) Rare (<i>rare</i>) : | 0,01% - 0,1% (de 1 sur 1000 à un sur 10 000, NNH de 10 000 à 1 000) |
| e) Très rare (<i>very rare</i>) : | 0,001% - 0,01% (de 1 sur 10 000 à un sur 100 000, NNH de 100 000 à 10 000) |
| f) Rarissime (<i>extremely rare</i>) : | < 0,001% (moins de 1 sur 100 000, NNH > 100 000) |

* On se rappellera que l'acceptabilité (rapport avantage:risque) ne repose pas seulement sur la fréquence d'un EIM, mais dépend aussi de

(a) la gravité de l'EIM,

(b) la fréquence et l'importance du bénéfice,

(c) l'évitabilité de l'EIM, et

(d) l'existence d'alternatives thérapeutiques et de leurs rapports bénéfiques : risques

FREQUENCY OF CASES

Statistique - Pharmacovigilance

fréquence des cas

= soit le nombre de cas observés dans une population (*prévalence*) à un moment donné, soit le nombre de nouveaux cas apparus durant une période considérée (*incidence*), rapportés à cette population

FREQUENCY OF DISCREPANCIES IN RETRACTED CLINICAL TRIAL REPORTS VERSUS UNRETRACTED REPORTS: BLINDED CASE-CONTROL STUDY – (Article)

Divergences internes – Manque de fiabilité

Graham D COLE et al. *BMJ* 2015; 351: h4708 - doi: 10.1136/bmj.h4708²⁴⁹

* Retracted papers contain more internal discrepancies than unretracted ones. Discrepancies found by reviewers should alert them to the possibility of unreliability in trial reports

La fréquence des discordances internes : une étude cas-témoin avec insu comparant les comptes-rendus d'essais cliniques rétractés et non rétractés (Traduction libre)

FUNNEL PLOT *Statistique – Méta-analyse*

graphe en entonnoir

FUTILITY

Essai

« The study was conducted under a two-stage group sequential test, allowing to stop for *futility* or superiority after interim analysis »²⁵⁰

absence d'efficacité ; futilité emprunt

FUTILITY ANALYSIS *Essais –*

« The trial was stopped early on the basis of a *futility analysis* »

analyse de futilité

FUTILITY ANALYSIS *Évaluation clinique pre AMM*

* considers whether an experimental treatment has a reasonable chance of improving upon current treatments. Used by regulators to decide if early interruption of a clinical trial is warranted²⁵¹

analyse de futilité

GATHERING OF SAFETY DATA *Pharmacovigilance*

recueil de données d'effets indésirables / de données de pharmacovigilance

²⁴⁹ <http://www.bmj.com/content/bmj/351/bmj.h4708.full.pdf>

²⁵⁰ Luc Dupuis et al. <http://clinicaltrials.plospubs.org/article/info:doi/10.1371/journal.pone.0037885>

²⁵¹ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3464764/>

GAUGE OF OUTCOME

critère d'évaluation du résultat / des résultats

GENERAL SCOPE OF A TRIAL *Validité externe*

portée générale d'un essai

GERONTOVIGILANCE *Pharmacovigilance appliquée*

= pharmacovigilance in the aged

gérontovigilance

= pharmacovigilance chez les sujets âgés

GESTATIONAL TIME

gestational age

Tératovigilance

âge de gestation

GHOST MANAGEMENT *Essais cliniques – Bias de publication*

« In *Corporate Disguises in Medical Science : Dodging the Interest Repertoire*,²⁵² Sergio Sismondo explains that roughly 40% of the sizeable medical research and literature on recently approved drugs is *ghost managed* by the pharmaceutical industry and its agents. Research is performed and articles are written by companies and their agents, though apparently independent academics serve as authors on the publications.

Similarly, the industry hires academic scientists, termed *key opinion leaders*, to serve as its speakers and to deliver its continuing medical education courses. In the *ghost management of knowledge*, and its dissemination through key opinion leaders, we see the pharmaceutical industry attempting to hide or disguise the interests behind its research and education »

« Much of the medical literature is **shaped behind the scenes** by the pharmaceutical industry »²⁵³

gestion en sous-main

* s'applique aux essais cliniques et à la communication des résultats, quand les industries de santé et leurs agents interviennent (discrètement, voire en cachette) à plusieurs étapes d'une étude, de sa conception à sa conduite, de son analyse à sa publication et à sa diffusion²⁵⁴

GLOBALISATION OF MARKET WITHDRAWALS FOR SAFETY REASONS *Pharmacovigilance*

mondialisation des retrait du marché pour motif de sécurité / pour raisons de pharmacovigilance

« In 2013 India plans to suspend sale of medicines that are banned in 1 of the 6 major global drug markets for harmful side-effects, said two senior government officials. According to a health ministry official, if a drug is banned by the US, UK, Canada, Japan, [European Union](#) or Australia, its sales will be stopped in India until clinical data proves that it will not have adverse effect on patients in the country »²⁵⁵

mondialisation de la pharmacovigilance

* Quand un pays développé refuse une AMM ou retire du marché pour EIM inacceptables au vu des bénéfices, comment se fait-il que tous les autres pays n'en fassent pas autant avec empressement ? Il est temps que cette mondialisation ne demeure qu'un vœux pieux...

Même commentaire pour les restrictions d'indications, les mises en garde, les contre-indications. C'est une nécessité pour la santé publique. Si un pays bannit un produit pour motif de pharmacovigilance, il serait incohérent sur le plan réglementaire que les autres pays n'en fassent autant

GOING OVER THE PATENT CLIFF

tomber dans le domaine public

²⁵² *Bulletin of Science Technology Society* 2011; 31(6): 482 - Site <http://bst.sagepub.com/content/31/6/482.abstract?etoc>

²⁵³ Sergio Sismondo. *PloS Med* 2007;4(9) :e286 et page 1429

²⁵⁴ Sergio Sismondo. *PloS Med* 2007;4(9) :e286 et page 1429

²⁵⁵ http://articles.economicstimes.indiatimes.com/2013-04-29/news/38904755_1_drug-regulator-drug-bans-drug-controller-general

GOLD STANDARD METHOD

méthode de référence; étalon or des méthodes *emprunt*

GOOD PHARMACOVIGILANCE PRACTICES

bonnes pratiques de pharmacovigilance

GRADING OF RECOMMENDATIONS ASSESSMENT, DEVELOPMENT AND EVALUATION ; GRADE

Validité des directives

« Failure to consider the quality of evidence can lead to misguided recommendations. High quality evidence that an intervention's desirable effects are clearly greater than its undesirable effects, or are clearly not, warrants a *strong* recommendation. Uncertainty about the trade-offs (because of low quality evidence or because the desirable and undesirable effects are closely balanced) warrants a *weak* recommendation...

Guidelines should inform clinicians what the quality of the underlying evidence is and whether recommendations are strong or weak. The GRADE approach provides a system for rating quality of evidence and strength of recommendations that is explicit, comprehensive, transparent, and pragmatic and is increasingly being adopted by organisations worldwide »²⁵⁶

cotation de l'estimation, du développement et de l'évaluation des directives cliniques

GRANULAR DATA

Base de pharmacovigilance – Codification des évènements indésirables

splitters familier

« Data are more granular in MedDRA than in WHO-ART »

données granulaires

* par opposition aux données *regroupées* (*lumpers fam*), en parlant du codage, dans une base de données de pharmacovigilance, des EIM notifiés. *Malaise, fièvre, myalgie, céphalée*, sont granulaires. *Syndrome grippal* est regroupé

GUINEA PIG PROFESSIONALS

Éthique de la recherche – Phase I

cobayes professionnels

= hommes dont une partie des revenus provient de leur participation volontaire à des essais de Phase I

HALE

See HEALTH ADJUSTED LIFE EXPECTANCY

HARD ENDPOINTS

hard outcomes / outcome measures

= criteria that is measurable objectively and unequivocally; based on objective data, not subject to errors of interpretation or of measurement, to opinion or subjective observation ; for example death or some other serious explicit clinical event²⁵⁷

* Death overall, for example, is a hard outcome or endpoint, as well as Coronary or Cerebrovascular Death - The opposite is *soft endpoint* or *soft outcome measure*

« Any outcome measure not subject to major errors of interpretation or measurement, e.g., death or some other serious explicit clinical event »²⁵⁸

« Hard morbi-mortality endpoints »

critères d'évaluation durs / solides / précis / clairs / robustes / forts

NdT : sans équivalent satisfaisant; *dur* est un néologisme métaphorique et un emprunt qui se répand, en attendant mieux ; souvent écrit entre guillemets

²⁵⁶ Guyatt et al. *BMJ* 2008; 336 : 924 - doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD> *BMJ* 2008;336:924

²⁵⁷ <http://www.groupetransaction.ca/documents/Vol18No22007.pdf>

²⁵⁸ Sylvie Vandale. <https://papyrus.bib.umontreal.ca/jspui/bitstream/1866/1435/1/van07hardsoft.pdf>

= dont la définition et la mesure sont majoritairement objectives et incontestables, non sujettes à des erreurs d'interprétation ou de mesure, non basées sur des opinions ou observations subjectives; par exemple le décès, le poids corporel

* En *approche pragmatique* il doit aussi être cliniquement signifiant, pertinent. Opposé à *critère mou*, emprunt de *soft endpoint*, faute de mieux²⁵⁹

HARD OUTCOME

See HARD ENDPOINT

HARD OUTCOME MEASURE

See HARD ENDPOINT

HARM OUTCOME

critère de nocivité / d'effet indésirable

HARM

Pharmacovigilance

tort

= conséquence nuisible d'un traitement médicamenteux

N.d.T. antonyme de *bénéfice, bienfait, avantage*

HARM OUTCOME

harmfull outcome

« Selective non-reporting of harm outcomes »

critère (d'évaluation) indésirable

« Omission sélective de résultats indésirables »

HARMFUL INCIDENT

Pharmacovigilance - Matériorivigilance

incident préjudiciable

HARMLESS

anodin

« Les médicaments ne sont pas des produits anodins »²⁶⁰

HARMS DATA

« Non-reporting of harms data »

données / résultats indésirables

« Omission des résultats / données indésirables »

HAZARD

1. *Statistique*

risque

2. *Courbe de survie*

risque instantané; risque de défaillance

« Le risque instantané (« *hazard* ») est le taux de décès observé sur une courte période du suivi. Bien que mathématiquement il corresponde au risque de décéder durant une période de temps infinitésimale, en pratique, on peut l'associer, par exemple, au risque de décéder durant 1 jour ou 1 semaine ou 1 mois, en fonction de la gravité de la pathologie... »²⁶¹

²⁵⁹ Pharmaterm. <http://www.groupetraduction.ca/documents/Vol18No22007.pdf>

²⁶⁰ Lenglet & Topus, op. cit.

²⁶¹ <http://www.spc.univ-lyon1.fr/polycop/courbes%20de%20survie.htm>

HAZARD FUNCTION

Statistique

fonction de risque instantané

HAZARD PERIOD

Épidémiologie

période à risque

HAZARD RATIO

hazard rate

Courbe de survie - Statistique

rapport de risque instantané; rapport de défaillance ou RD

« Les modèles de survie de Cox sont appelés en anglais les Cox *proportional hazards models*. On appelle dans la théorie de la fiabilité, en anglais, le hazard rate. C'est le taux de défaillance instantané d'un système. En sciences humaines et de la santé, on parle de *Time-to-event analysis*... »²⁶²

On désigne en français par RD, le *rapport de défaillance*, ce qu'en anglais on note HR, le *hazard ratio*, normalement avec au dénominateur du rapport la défaillance d'un groupe étalon (baseline). C'est le principal résultat d'une telle modélisation »²⁶²

* Son intérêt tient du fait que dans une *courbe de survie* il reflète l'ampleur de l'effet durant toute la durée du suivi

HEAD-TO-HEAD COMPARISON

Essais

comparaison face-à-face

= comparaison d'un nouveau médicament à un médicament de référence, *après* avoir démontré que le nouveau médicament était supérieur au placebo

* on peut aussi faire cette comparaison en même temps que celle au placebo en utilisant trois groupes : expérimental, comparateur, placebo

* les essais de *non-infériorité* commandités par les promoteurs sont trop souvent de validité douteuse, tant par le choix du comparateur – qui doit être idéalement le meilleur produit à sa posologie optimale - que par celui de la différence admise (marge de non-infériorité, *delta* en jargon statistique) – qui doit être jugée assez grande par des cliniciens neutres et des patients avertis

Voir aussi PRIORITY TRIAL

HEAD-TO-HEAD TRIAL - Essais

essai contre comparateur actif; essai face-à-face

HEAD-TO-HEAD TRIALS : UNFAIR DOSAGE OF COMPARATOR

Validité externe – Essai pragmatique

essais face-à-face : dosage inéquitable du comparateur

* AstraZeneca décida, en fin d'expiration du brevet de son oméprazole (Prilosec™), de lutter contre l'apparition de son générique en lançant son isomère, l'ésoméprazole (Nexium™), appuyé par un battage médiatique immense et des essais scientifiquement douteux

« Une première comparaison à doses égales n'ayant montré aucune différence notable, 4 comparaisons ont été faites avec des doses doubles de Nexium™ (40 mg) contre 20 mg seulement de Prilosec™. Et malgré ces dés pipés, les différences étaient à peine mesurables et ce, dans seulement 2 des 4 comparaisons. Le Nexium™ a tout de même été massivement promu...

Il ne s'agit plus seulement de l'usurpation de la caution fournie par les essais cliniques contrôlés, mais d'un détournement patent des procédures sanctionnées de l'expérimentation thérapeutique et donc de **fraude scientifique flagrante** »²⁶³

²⁶² Marc Bourdeau. *Statistique et Enseignement*, 7(1), 67-74 - <http://www.statistique-et-enseignement.fr/>

²⁶³ Othmar Keel, page 141

HEALTH ADJUSTED LIFE EXPECTANCY ; HALE

Épidémiologie

« Health-adjusted life expectancy (HALE) is an indicator of the average number of years that an individual is expected to live in a healthy state. It is a summary measure that combines both quantity of life and quality of life. In other words, it combines mortality and morbidity experience into a single summary measure of population health. It can be used to measure the burden of disease and injury, risk factors in the population and the performance of public health efforts...

HALE is a composite measure that captures a more complete estimate of population health than standard (or ordinary) life expectancy. It combines age- and sex-specific measures of both morbidity and mortality into a single statistic. Health-adjusted life expectancy is defined as the average number of healthy years that a person would live under the mortality and morbidity prevailing at that time...

The estimate is made by subtracting the years of ill health—weighted according to severity—from overall period (or actuarial) life expectancy. It is now widely recognized that, in addition to mortality data, information on morbidity (including disability) is needed for properly monitoring and analyzing population health »²⁶⁴

espérance de vie en santé

HEALTH ADJUSTED LIFE EXPECTANCY ; HALE

Épidémiologie

espérance de vie ajustée en fonction de la santé; EVAS

HEALTH ADJUSTED LIFE EXPECTANCY (HALE): DIABETES WORST THAN HYPERTENSION (CA)

Épidémiologie

« For 2004-2006 the diabetes cohort at age 55 had a loss in health-adjusted life expectancy of 5.8 years for women and 5.3 years for men. The cohort of people with high blood pressure at age 55 had a loss of 2.0 years and 2.7 years for females and males, respectively »²⁶⁵

espérance de vie ajustée en fonction de l'état de santé (EVAS) : diabète pire que l'hypertension

« Pour 2004-2006 la cohorte de personnes atteintes de diabète à 55 ans connaît une diminution de l'espérance de vie ajustée en fonction de l'état de santé de 5,8 années pour les femmes et 5,3 années pour les hommes par rapport à la cohorte non atteinte de diabète...

Pour sa part, la diminution estimée que connaît la cohorte de personnes atteintes d'hypertension artérielle à 55 ans s'établit à 2,0 années pour les femmes et 2,7 années pour les hommes »²⁶⁶, suggérant que le diabète raccourcit la vie (ajustée en fonction de l'état de santé) des femmes 2,9 fois plus que l'hypertension, et celle des hommes 2 fois plus (CA)

HEALTH ADMINISTRATIVE DATABASES

Épidémiologie – Données secondaires

fichiers médico administratifs

HEALTH METRICS *Prévention*

measurable health goals / targets²⁶⁷

« Meeting several cardiovascular *health metrics* leads to better health, such as not smoking, avoiding sedentarity, eating a Mediterranean diet, avoiding obesity... » are not what Big Pharma has in mind when using the term *health metrics*. It rather means : « Having normal blood pressure, blood glucose and total cholesterol levels »,...

normal being too often defined by consensus of opinion rather than evidence based, or by sponsored associations and guidelines panels, and implying life-long costly and sometimes risky preventive pharmacotherapy

²⁶⁴ *Hale Report* 2012 - for 1991-2001, Canada

²⁶⁵ <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cdic-mcbc/33-2/ar-07-eng.php>

²⁶⁶ <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cdic-mcbc/33-2/ar-07-fra.php>

²⁶⁷ Yang Q et al. *JAMA* 2012;307(12):doi:10.1001/jama.2012.33

« Health metrics »

indicateurs chiffrés de santé; mesures (d'un critère / d'un standard) de santé; normes de / indicateurs de santé; critères (quantitatifs / mesurables) de santé; statistiques de (l'état de) santé; critères d'évaluation de la santé
= critères mesurables permettant de quantifier des facteurs de risques et d'en faire des cibles à atteindre dans un paradigme de *santéisme biologique*

* en pharmaco-prévention sponsorisée par l'industrie, les cibles sont une tension artérielle, une glycémie, un cholestérol normalisés à l'extrême ... quand ce n'est pas un niveau d'humeur, une performance mnésique, une densité osseuse...

« Atteindre plusieurs cibles en prévention cardiovasculaire mène à une meilleure santé; comme éviter le tabagisme, bouger plus, manger Méditerranéen... » mais n'est pas dans l'agenda des 'pourvoyeurs de pilules' (*drug pushers*) en pharmaco-prévention

HEALTH OUTCOMES *Santé publique*
résultats cliniques

HEALTH PRODUCT ADVERSE REACTION *Vigilance*
effet indésirable associé à un produit de santé

* médicament, vaccin, dispositif, complément alimentaire, plante médicinale...

HEALTH RELATED QUALITY OF LIFE ; HRQoL *Critère d'évaluation*
qualité de vie ajustée en fonction de la santé

HEALTH SAFETY ALERT *Pharmacovigilance*
alerte de sécurité sanitaire

HEALTH SAFETY INFORMATION *Pharmacovigilance*
information de sécurité sanitaire

HEALTHY ADHERER EFFECT *Facteur de confusion - Essais*

« Bias in studies of preventive medications can occur when healthier patients are more likely to initiate and adhere to therapy than less healthy patients. We sought evidence of this bias by examining associations between statin exposure and various outcomes that should not be causally affected by statin exposure, such as workplace and motor vehicle accidents. The results showed that more adherent patients were less likely to have accidents than less adherent patients...

More adherent patients had a greater likelihood of using screening services and a lower likelihood of developing other diseases likely to be unrelated to a biological affect of a statin. Our study contributes compelling evidence that patients who adhere to statins are systematically more health seeking than comparable patients who do not remain adherent. Caution is warranted when interpreting analyses that attribute surprising protective effects to preventive medications »²⁶⁸

effet de l'utilisateur sain

HEALTHY LIFE EXPECTANCY ; HALE *Épidémiologie*

= metric summarising mortality and non-fatal outcomes in a single measure of average population health

« Across countries in 2010, male HALE at birth ranged from 27.9 years in Haiti, to 68.8 years in Japan. Female HALE at birth ranged from 37.1 years in Haiti, to 71.7 years in Japan »²⁶⁹

espérance de vie en bonne santé (EVS) / sans incapacité ; années de vie en bonne santé ; AVBS

= mesure d'évaluation de l'état de santé général d'une population par un critère unique combinant mortalité et morbidité

« L'espérance de vie en bonne santé à la naissance ou années de vie en bonne santé, représente le nombre d'années en bonne santé qu'une personne peut s'attendre à vivre à la naissance. Une bonne santé est définie par l'absence de limitations d'activités dans les gestes de la vie quotidienne et l'absence d'incapacités...

L'AVBS est un indicateur d'espérance de santé qui combine des informations sur la mortalité et la morbidité. Les informations

²⁶⁸ Dormuth et al. *Circulation* 2009; 119(15): 2051 - doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.824151

²⁶⁹ Salomon et al. *The Lancet* 2012 ; 380(9859) : 2144 at <http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2812%2961690-0/fulltext?elsca1=ETOC-LANCET&elsca2=email&elsca3=E24A35F>

utilisées pour son calcul sont des mesures de prévalence (proportions) de la population d'un âge spécifique étant dans des conditions de bonne ou mauvaise santé et des informations de mortalité par âge. Il est aussi appelé espérance de vie sans incapacité (EVS) »²⁷⁰

HEALTHY USER EFFECT – *Essais*
effet de l'utilisateur sain

HEMOLYTIC TRANSFUSION REACTION *Hémovigilance - EIM*
réaction hémolytique post transfusionnelle

HEMOVIGILANCE *Hémovigilance*
blood products safety monitoring
hémovigilance

= surveillance structurée des événements ou effets graves ou inattendus dans la chaîne transfusionnelle des *produits sanguins*, chez les donneurs comme chez les receveurs, incluant le suivi épidémiologique des donneurs

* fait partie des vigilances sanitaires spéciales / appliquées, au même titre que la vaccinovigilance, la matériovigilance, la biovigilance, etc.

HEPATOCELLULAR INJURY *Hépatovigilance*

* characterised by an ALT/AP value over 5

lésion / atteinte hépatocellulaire

HERBAL MEDICINE SAFETY MONITORING *Phytovigilance*

Voir PHYTOVIGILANCE

HERBAL MEDICINE SURVEILLANCE *Médecine alternative - Phytovigilance*

« Doped medicinal herb »

= safety monitoring of a drug product whose active ingredient is plant-based

* allergies, toxic excipients or residues, and concealed active ingredients explain most adverse reactions

médicament / remède à base de plantes médicinales

« Plante médicinale dopée »

* La phytothérapie traite de leur usage thérapeutique et la *phytovigilance* en surveille leurs effets indésirables; le centre collaborateur OMS (Uppsala, Suède) maintient une expertise en *phytovigilance* - Les effets indésirables peuvent provenir de traces d'excipients ou résidus toxiques, de principes actifs dissimulés, ou d'allergies

HIGH LEVEL GROUP TERM ; HLG *Pharmacovigilance*

Thésaurus MedDRA

terme de groupe de haut niveau

* plus de 330 en 2016

HIGH LEVEL TERM ; HLT *Pharmacovigilance*

Thésaurus MedDRA

terme de haut niveau

* plus de 1 700 en 2016

HIJACKING OF EVIDENCE BASED MEDICINE

* Read about John Ioannidis' virtual conversation with the late David Sackett²⁷¹

détournement de la médecine factuelle

HIP AND KNEE REPLACEMENT IMPLANT SURVEILLANCE *Matériovigilance – Laxisme réglementaire - Orthopédie*

« At present, new implants are generally tested by manufacturers using 'in-house' laboratory facilities, with the results being

²⁷⁰ <http://www.insee.fr/fr/methodes/default.asp?page=definitions/esperance-vie-bonne-sante.htm>

²⁷¹ <http://retractionwatch.com/2016/03/16/evidence-based-medicine-has-been-hijacked-a-confession-from-john-ioannidis/>

submitted to regulatory bodies as part of a process that largely depends on the new implant being similar enough to an old implant that clinical testing isn't required for approval. Information on a surgeon's or hospital's joint replacement surgery outcomes typically do not exist, are not accessible, or do not exist in a format that is meaningful to a patient or a surgeon...

If a problem is discovered with a particular hip or knee replacement implant, identifying and contacting patients is usually an error prone process of manually reviewing hospital charts one by one. Regulatory bodies can require independent *wear testing* of new implants, along with clinical data from properly constructed trials to ensure at least clinical equivalency to current implants...

All hospitals *should* submit their hip and knee replacement data to a national registry so that the longevity of the various types of implants used be monitored »²⁷²

* the surveillance of new models of implants is simply appalling, even in so-called developed countries.

surveillance des prothèses de la hanche et du genou

* la matériovigilance de ces dispositifs médicaux est lamentable; c'est comme si les patients servaient de cobayes sans recueil des résultats. C'est inacceptable qu'il ne soit pas nécessaire d'évaluer l'usure et la durée de vie des nouveaux modèles de prothèses par des essais cliniques bien construits, quand elles sont suffisamment semblables à des versions déjà existantes...

C'est aux orthopédistes d'exiger plus de rigueur de la part des agences de réglementation, et au moins de participer à un registre national et d'une surveillance épidémiologique rigoureuse après commercialisation dite de phase IV

HISTOGRAM

« We strongly recommend that journals change their editorial policies and peer review practices to discourage the use of bar graphs and encourage the use of univariate scatterplots, boxplots, and *histograms* to present continuous data »²⁷³

histogramme

HISTORICAL CONTROLS *Épidémiologie*

témoins historiques

HOSPITAL CLAIMS DATA

données hospitalières de réclamations / de demandes de paiement

HOSPITAL STAY PROLONGATION *Pharmacoéconomie - Pharmacovigilance*

inpatient hospital stay

prolongation de séjour hospitalier

* peut résulter d'un EIM ; ces prolongements sont très coûteux, et servent aux pharmaco-économistes pour mesurer les dépenses reliées aux EIM

*Quand un EIM conduit à une prolongation de séjour hospitalier, on dit que les suites sont *graves* (serious) ; on devrait aussi qualifier de *grave* l'intensification des soins hospitaliers, comme passer d'un service de gériatrie à une unité de soins intensifs

HUMAN EQUIVALENT DOSE ; HED

Phase I

dose équivalente chez l'humain

* inspirée de la dose sans effet nocif observé chez l'animal

HUMAN GUINEA-PIGS : Clinical Trials On the Cheap – Éthique de la recherche – Délocalisation des essais

Berne Declaration (CH)

http://www.evb.ch/cm_data/DB-Solidaire-229-ang_-_septembre_2013.pdf

HUMAN PHARMACOLOGY *Science appliquée*

pharmacologie humaine

²⁷² evidencenetwork.ca - http://umanitoba.ca/outreach/evidencenetwork/wp-content/uploads/2012/12/Canadian-Health-Policy-in-the-News_DEC-10_12.pdf, 2012

²⁷³ Weissgerber et al. *PLOS Biology* - DOI:10.1371/journal.pbio.1002128

* elle est à visée *explicative*, aussi dite pharmacologie *fondamentale* chez l'humain. Ainsi on peut étudier des récepteurs ou des cibles, avant la mise au point de médicaments pouvant les stimuler ou les inhiber. On peut aussi utiliser des médicaments pour améliorer les connaissances en physiologie humaine

HUSBANDRY OF MEDICAL KNOWLEDGE *Épistémologie*

making of medical knowledge

« There is growing recognition that marketing has taken over clinical trial design and therefore shapes the universe of known facts »²⁷⁴

production / confection du savoir médical

« [Pour les firmes] il s'agit de *confectionner un savoir médical* sur mesure permettant de soutenir l'accroissement des ventes, d'influencer les pratiques médicales... il y a trois grandes stratégies corporatives :

- a) la multiplication de la publication d'études favorables
- b) la rétention d'information pouvant nuire aux ventes
- c) l'intimidation (voire la neutralisation) de chercheurs indépendants »²⁷⁵

HYPERSENSITIVITY REACTION *Allergovigilance*

réaction d'hypersensibilité

« Réaction pathologique faisant suite à la mise en contact avec une substance se comportant comme un antigène ; elle relève d'un mécanisme immunitaire »²⁷⁶

HYPERTENSION CRITERIA IN TRIAL PROTOCOLS *Seuils pathologiques de variables physiologiques*

critères d'hypertension dans les protocoles d'essais

* Les protocoles d'essais cliniques de phase III impliquent parfois le recrutement d'hypertendus. On remarque de plus en plus une liberté d'interprétation des commanditaires à propos des seuils biologiques considérés risqués de dépasser dans la sélection des patients participants... Par exemple si des diabétiques sont prévus, un protocole pourra stipuler que la tension cible d'un antihypertenseur à évaluer est de 120/80 mm Hg ou moins, ce qui implique que 125/85 serait un facteur de risque à traiter impérativement...

Par contre dans un autre protocole, parfois du même promoteur, mais ne portant pas sur l'étude d'un antihypertenseur, on peut tout aussi bien lire que la TA est considérée mal contrôlée seulement si elle atteint ou dépasse 165/95. Ce qui implique que 160/90 pourrait représenter un contrôle suffisant et permettrait au chercheur de ne pas exclure ces patients. On ne peut s'empêcher de penser que des sponsors choisissent ces seuils en fonction de leur intérêt

HYPERTRICHOSIS *Dermatovigilance - EIM*

hypertrichose

* elle peut être médicamenteuse : minoxidil, ciclosporine, phénytoïne, pénicillamide, corticoïdes, anabolisants, progestatifs, œstroprogestatifs, streptomycine...

HYPOTHESIS GENERATING SAFETY SIGNAL

Pharmacovigilance

signal de pharmacovigilance générateur d'hypothèse

IDENTIFIED RISK *Pharmacovigilance*

= untoward occurrence for which there is adequate evidence of an association with the medicinal product of interest²⁷⁷

risque identifié / documenté / validé

IMPLEMENTATION OF BLINDING *Essais*

mise en œuvre de l'insu; mise en aveugle *anglicisme*

²⁷⁴ Joseph Dumit. *Drugs for Life*, page 198

²⁷⁵ Marc-André Gagnon. *Prescrire* 2012 ; 32(342) : 311

²⁷⁶ HAS Site http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_671889/certification-des-lap

²⁷⁷ Barton Cobert quoting EMA terminology, at <http://www.sentrx.com/2013/10/terminology-signals-potential-signals-risks-identified-risks-and-potential-risks/>

IMPLIED ASSUMPTIONS

suppositions présupposés / implicites

IMPUTABILITY *Pharmacovigilance – Imputation – Observation clinique*

attributability; case causality

= level of confidence in a causality link between a suspect drug and an adverse reaction in an individual case report. It is a scientific judgment

* The levels of confidence in causality needed to take a decision concerning a given case vary according to standpoints : patient, industry, prescribers, regulators, insurers, civil and criminal lawyers, medias²⁷⁸

* The action of establishing causality is the *imputation* or *causality assessment*. Imputability is a variable, and ranges from 0% (causality excluded) to 100% (definite). Also called *intrinsic imputability* (FR)

« Assessing and interpreting the strength of evidence in favour of a causal association between one or more drugs and adverse reactions is fundamental »²⁷⁹

imputabilité

= niveau de confiance scientifique (e.g. probabilité subjective) dans le lien de causalité entre la prise d'un produit suspect et une manifestation indésirable survenue chez un patient exposé à ce produit. Résulte d'une opération désignée *imputation*. Aussi dite *imputabilité intrinsèque* (FR)

IMPUTABILITY SCALE *Pharmacovigilance*

* one can use a 6 level scale²⁸⁰:

a) Level **4**, *definite*, corresponding to a > 95% confidence in a causality link.

b) Level **3**, *probable* (> 50% confidence);

c) Level **2**, *possible* (< 50% confidence);

d) Level **1**, *unlikely* (< 5% confidence).

e) Level **0**: *not interpretable, lack of sufficient information*.

f) Level **-1**, *ruled out* (0% confidence in causality)

échelle d'imputabilité

* on peut utiliser une échelle à 6 rangs :²⁸¹

a) Niveau **4**, *très probable, vraisemblable*, correspondant à une confiance de > 95% dans un lien de causalité.

b) Niveau **3**, *probable* (> 50% de confiance);

c) Niveau **2** : *possible* (< 50% de confiance);

d) Niveau **1** : *improbable* (< 5% de confiance).

e) Niveau **0** : *ininterprétable, par manque d'informativité*.

f) Niveau **-1** : *exclue* (0% de confiance dans la causalité)

IMPUTATION

1. *Pharmacovigilance*

causality assessment

= case by case analysis of the causality link between exposure to a drug and occurrence of an adverse reaction in a given case.

The result of this operation is the *imputability*, the confidence in causality (of an individual case report)

imputation de la causalité

= analyse au cas par cas du lien de causalité entre la prise d'un médicament et la survenue d'un effet indésirable. Le résultat est l'*imputabilité* (d'une observation clinique d'EIM)

²⁷⁸ *Uppsala Reports* 55, October 2011 – www.who-umc.org

²⁷⁹ *Uppsala Reports* 55, October 2011 – www.who-umc.org

²⁸⁰ Cobert & Biron, *Practical Drug Safety...* page 386-7

²⁸¹ Biron P. La pharmacovigilance de A à Z. 2^{ème} Éd. *Faculté de Médecine, Montréal* 1998 ; 315 pages.

2. Statistiques

= replacing missing data with substituted values

imputation des données manquantes

IMPUTED DATA FOR MISSING VALUES *Statistiques*

« Estimates of treatment effects should be based on statistical inference procedures that account for statistical uncertainty attributable to *missing data*. Methods used for imputing missing data should produce valid confidence intervals and permit unbiased inferences based on statistical hypothesis tests. Bayesian methods, multiple imputation, and various likelihood-based methods are valid statistical methods for dealing with missing data.

Single imputation methods, such as last observation carried forward, baseline observation carried forward, and mean value imputation, are discouraged as the primary approach for handling missing data in the analysis. ²⁸²»

IN VITRO DIAGNOSTIC DEVICE POSTMARKETING SURVEILLANCE *Vigilance appliquée*

réactovigilance

= surveillance des incidents et des risques d'incident résultant de l'utilisation d'un dispositif médical de diagnostic in vitro (DMDIV)²⁸³

IN-HOUSE STATISTICIAN *Statistique - Publication*

« Summary data produced by a drug company's in-house statistician²⁸⁴»

statisticien de la maison

* il fait partie des rédacteurs anonymes (*ghostwriters*) qui présentent des résultats d'essais cliniques dans des articles signés par des leaders d'opinion prête-noms

IN-TRIAL PERIOD – *Essais*

phase expérimentale

INAPPROPRIATE AUTHORSHIP *Revues savantes - Éthique de la recherche - Transparence*

« *Inappropriate authorship* may involve *honorary authors*, individuals who are named as authors but who have not met authorship criteria and have not contributed substantially to be able to take public responsibility for the work, and *ghost authors*, individuals who have made substantial contributions to the work reported in an article but who are not named as author »²⁸⁵

signature / paternité d'article inappropriée

INAPPROPRIATE STATISTICAL ANALYSES

analyses statistiques inappropriées

« Le nombre d'articles illisibles par les médecins non statisticiens, et regorgeant de multiples erreurs élémentaires, augmente de façon alarmante... De multiples études sur la qualité et la pertinence des statistiques utilisées dans les articles du *Lancet* ou du *New England* ont été publiées depuis 20 ans, elles chiffrées de 50 à 75% de tests inappropriés, erronés ou inadaptés »²⁸⁶

INCAPACITATING ADR *Pharmacovigilance*

disabling adverse drug reaction

EIM invalidant

* un critère de gravité d'effet indésirable

INCIDENCE DENSITY

incidence density rate

Statistique

densité d'incidence

= rapport dont le numérateur est le nombre cumulé d'évènements survenus et le dénominateur est le nombre de personnes

²⁸² <https://www.pcori.org/research-results/about-our-research/research-methodology/pcori-methodology-standards>

²⁸³ http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0780b07693d01ad71aaf11a8e5834e94.pdf

²⁸⁴ Clare Dyer, op cit

²⁸⁵ JS Wislar et al. Site <http://www.bmj.com/content/343/bmj.d6128?tab=full> - Authors are JAMA editors

²⁸⁶ Even, page 355

exposées, c.a.d. observées durant le même temps chez qui l'événement aurait pu survenir, exprimé en personnes-temps, personnes-année, etc.

= nombre de cas par personnes-temps²⁸⁷

* Valide quand le risque de présenter l'événement est relativement stable en fonction du temps de suivi

* Peu valide quand le délai d'apparition est très court pour un événement particulier, par exemple pour une réaction allergique immédiate

INCIDENCE OF ADVERSE DRUG REACTIONS IN HOSPITALIZED PATIENTS (USA) – (Article) – *Pharmacovigilance – Fardeau des EIM*
Lazarou J et al. JAMA 1998 ; 279(15) : 1200²⁸⁸ - (Article phare)

* An often cited paper in drug safety, for quantifying the inpatient morbi-mortality burden of ADRs; unfortunately, dates from 1998 and is limited to the USA. The medical establishment does not seem interested in repeating the study... « In 1994 overall, 2 216 000 hospitalized patients had serious ADRs and 106 000 had fatal ADRs, making these reactions between the 4th and 6th leading cause of death »

Incidence des effets indésirables médicamenteux chez les patients hospitalisés (Traduction libre du titre de l'article)

* Cette estimation est largement citée et souvent extrapolée à d'autres pays que les EU; elle remonte à 1998 mais personne ne semble tenir à répéter l'étude; aurait-on peur des résultats?

INCIDENCE RATE

Statistique

taux d'incidence

* nouveaux cas qui surviennent dans une population dans un temps donné

INCIDENCE RATE RATIO *Épidémiologie*

rapport de taux d'incidence

INCIDENT CASES

cas incidents; nouveaux cas

INCLUDED SUBJECTS *Essais*

sujets inclus

INCLUSION CRITERIA – *Validité externe - Essais*

= patient characteristics for the selection of clinical trial participants

« Patients matching the inclusion criteria of pre-marketing trials are not easy to find in usual care settings»

* plus ils sont étroits, plus la population choisie est homogène, moins les résultats sont pertinents à la pratique médicale courante et moins forte est la *validité externe* de l'essai. On n'inclut souvent qu'une tranche d'âge, une quasi absence de comorbidités et de comédications, un seul niveau de sévérité, parfois seulement des hommes, etc. La population rejointe – celle qui sera exposée au produit après la commercialisation – est trop souvent beaucoup plus hétérogène que celle des participants aux essais. On définit souvent ces critères par leur complément, les *critères d'exclusion*

critères d'inclusion

« Des patients correspondant aux critères d'inclusion des essais pré-AMM ne sont pas faciles à trouver dans un contexte de soins usuels »

INCLUSION VISIT – *Essais cliniques*

visite d'inclusion

INCONSISTENCIES IN A TRIAL DATA

incohérences dans les données d'un essai

²⁸⁷ Bernard Bégaud, Armes-P, 1995, page 20

²⁸⁸ <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=187436>

INCONVENIENCE OF A TREATMENT *Pharmacovigilance*
contraintes / inconvénients / incommodité d'un traitement

INCREASING VALUE AND REDUCING WASTE IN RESEARCH DESIGN, CONDUCT, AND ANALYSIS – (Article) –
Ioannidis, John P A et al. *The Lancet* 2014 ; 383(9912) : 166-175 - doi:10.1016/S0140-6736(13)62227-8
[https://www.google.ca/?gws_rd=ssl - q=http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(13\)62227-8/abstract](https://www.google.ca/?gws_rd=ssl - q=http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(13)62227-8/abstract)

« Correctable weaknesses in the design, conduct, and analysis of biomedical and public health research studies can produce misleading results and waste valuable resources. Small effects can be difficult to distinguish from bias introduced by study design and analyses. An absence of detailed written protocols and poor documentation of research is common. Information obtained might not be useful or important, and statistical precision or power is often too low or used in a misleading way...

Insufficient consideration might be given to both previous and continuing studies. Arbitrary choice of analyses and an overemphasis on random extremes might affect the reported findings. Several problems relate to the research workforce, including failure to involve experienced statisticians and methodologists, failure to train clinical researchers and laboratory scientists in research methods and design, and the involvement of stakeholders with conflicts of interest...

Inadequate emphasis is placed on recording of research decisions and on reproducibility of research. Finally, reward systems incentivise quantity more than quality, and novelty more than reliability...

We propose potential solutions for these problems, including improvements in protocols and documentation, consideration of evidence from studies in progress, standardisation of research efforts, optimisation and training of an experienced and non-conflicted scientific workforce, and reconsideration of scientific reward systems »

INDEPENDENT CLINICAL TRIALS *Éthique de la recherche*
essais cliniques indépendants

* Les revues médicales savantes servent malgré elles de bras droit du marketing pharmaceutique et elles ne demanderaient pas mieux que de publier des essais cliniques autres que ceux commandés et contrôlés par un sponsor du produit étudié. Grand est le besoin d'une recherche clinique financée par des fondations indépendantes des laboratoires ou par des fonds publics sans une trace de partenariat pharmaceutique. Voici trois exemples d'essais comparatifs, visant à mieux soigner :²⁸⁹

a) essai *Allhat* (Antihypertensive and Lipid Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial, 2002), par les NIH (National Health Institutes), sur le traitement de l'hypertension artérielle et la prévention des complications, d'où le diurétique thiazidique *chlorthalidone* s'avère être un premier choix comme traitement initial de l'hypertension et le moins coûteux

b) essai *Whi* (Women's Health Initiative), par les NHI sur le traitement substitutif de la ménopause, qui conclut que ces hormones engendrent des complications vasculaires (AVC par thromboembolies) et mammaires (cancers). Après l'arrêt de l'essai en 2002, l'utilisation de cette thérapie a diminué sensiblement et une baisse dans l'incidence du cancer du sein fut observée par la suite

c) essai *Cathie* (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness), par les NHI, comparant des nouveaux antipsychotiques dits atypiques à un ancien dit traditionnel, qui conclut que les atypiques ne sont pas meilleurs dans la schizophrénie qu'un traditionnel, et coûtent plus cher

INDEPENDENT VARIABLE

Statistique

variable indépendante / explicative

* Dans un essai contrôlé, c'est l'exposition au produit étudié, comparé à l'absence de cette exposition chez les témoins. La variable dépendante est le critère principal d'évaluation

INDETERMINATE SIGNAL *Pharmacovigilance*

= has been or is being worked up for which there is no conclusion in regard to whether it is verified (validated) or refuted

²⁸⁹ Martine Ruggli. *Prescrire*. 2012 ; 32(343) ; 390

(closed)²⁹⁰

signal encore indéterminé ; signal non (encore) validé

INDEX CASE *Épidémiologie*

cas indice ; cas primaire ; cas signal

= Première observation clinique probante (*convincing case report*) constituant un *signal*. Quand l'observation clinique d'un nouvel EIM potentiellement important - inacceptable sans la prise de mesures de précaution ou toujours inacceptable - comporte une informativité adéquate et une imputabilité forte, sa publication sous forme numérique ou imprimée s'impose...

La préparation soignée et empressée du manuscrit est la responsabilité du clinicien observateur, tandis que son acceptation et sa publication sans délai demeure la responsabilité des éditeurs ou webmestres

INDIVIDUAL CASE SAFETY REPORT; ICSR *Pharmacovigilance*

ADR case report

= A report that contains 'information describing a suspected adverse drug reaction related to the administration of one or more medicinal products to an individual patient...'²⁹¹

* It becomes valid when four components are clearly identifiable : an adverse event, a suspect drug, a patient, a reporter. The qualities are completeness, evidence for causality and signal generation value²⁹²

rapport individuel de pharmacovigilance / d'observation clinique d'EIM / d'observation de pharmacovigilance ; notification / déclaration / signalement d'EIM ; annonce de pharmacovigilance (CH)

* Peut faire l'objet :

- a) d'une présentation orale : tournée des malades, présentation clinique
- b) d'une notification spontanée à un organisme gouvernemental, industriel, universitaire
- c) d'une publication dans une revue savante d'un effet indésirable soupçonné d'être médicamenteux (EIM)
- d) d'un ajout dans une base de données de pharmacovigilance d'un fabricant, d'un pays, de l'OMS
- e) d'un ajout dans un Rapport périodique actualisé de pharmacovigilance soumis par un fabricant

INDIVIDUAL PATIENT DATA; IPD *Meta-analyses - Transparence*

= anonymised individual data listing of characteristics and results which form the basis for the synthetic analyses in clinical study reports²⁹³

données individuelles des patients

* on peut conduire une méta-analyse sur des présentations synthétiques d'essais cliniques ou, encore mieux, sur des *données individuelles des patients*. Leur disponibilité est souvent essentielle pour les auteurs d'analyses critiques d'essais ; ces données sont trop souvent considérées confidentielles par les promoteurs, avec l'acquiescement des autorités de réglementation

INDUSTRY PHARMACOVIGILANCE *Conflicts d'intérêts – Pharmacovigilance*

industry post-marketing monitoring of drug safety

" Relying on the pharmaceutical industry to perform all drug-safety studies creates a more severe *conflict of interest*²⁹⁴"

" The *European Commission* is proposing to entrust pharmaceutical companies with the *post-marketing monitoring* of their own drugs - entailing the risk that firms will cover up evidence of adverse effects that might harm sales - to give the pharmaceutical industry the additional responsibility of post-marketing monitoring. Instead of strengthening the existing network of pharmacovigilance centres, to bypass it. Instead of improving information for patients and healthcare professionals, giving drug

²⁹⁰ Barton Cobert 2013, quoting EMA=adopted CIOMS definitions, at <http://www.sentrx.com/2013/10/terminology-signals-potential-signals-risks-identified-risks-and-potential-risks/>

²⁹¹ <http://www.who-umc.org/graphics/25301.pdf>

²⁹² Biron & Balency. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 1993 ; 2(6) : 579

²⁹³ Tom Jefferson 2012

²⁹⁴ Sean Hennesy. *NEJM* 2007;356(17):1703

companies a monopoly on gathering, analyzing and disseminating sensitive data..

By handing over the responsibility for pharmacovigilance to pharmaceutical companies, the *European Commission*, and those who allow it to have its way, are letting the firms get away with **murder**²⁹⁵” warns *Prescrire in 2009*
pharmacovigilance par l’industrie / par les entreprises

INDUSTRY TRIALS *Financenment* **essais des industriels**

INDUSTRY-DESIGNED TRIALS *Financement - Essais*

« Industry-designed trials provide wonderful evidence about the benefits of drugs but very little evidence of what might be best for patients »²⁹⁶

essais conçus par l’industrie

INFLATION OF RESULTS

« Newly discovered true (non-null) associations often have *inflated* effects compared with the true effect sizes. Here are the main reasons for this inflation :

a) theoretical considerations prove that when true discovery is claimed based on *crossing a threshold* of statistical significance and the discovery study is underpowered, the observed effects are expected to be *inflated*. This has been demonstrated in various fields, eg. early stopped clinical trials

b) flexible analyses coupled with selective *reporting* may *inflate* the published discovered effects

c) effects may be *inflated* at the stage of *interpretation* due to diverse conflicts of interest »²⁹⁷

inflation des résultats

INFORMED CONSENT TO SPONSORED TRIALS *Éthique en recherche clinique – Propriété des résultats*

« If clinical trials become a commercial venture in which self-interest overrules public interest and desire overrules science, then **the social contract which allows research on human subjects in return for medical advances is broken**”²⁹⁸»

consentement éclairé aux essais commandités

* Quand un chercheur clinique demande à un sujet de participer à un *essai sponsorisé* par le fabricant du produit expérimenté, sans mentionner qu’il reçoit du fabricant une compensation monétaire ni avouer que ce commanditaire se comportera comme un *propriétaire des résultats*, c’est obtenir en quelque sorte **un consentement sous fausses représentations**.

Car ce volontaire croit contribuer à l’amélioration de la pratique médicale par le partage transparent des connaissances, sans réaliser qu’il prend des risques personnels au profit d’une entreprise privée qui contrôlera l’interprétation et la diffusion des résultats en fonction d’un agenda mercantile, ou mettra fin à l’étude au gré de sa stratégie commerciale...

* Le **contrat social implicite est brisé** quand l’expérimentation ne vise plus à l’avancement tangible du savoir médical

INFRINGEMENT PROCEDURE (EU) *Droit – Règlementation – Agence - Pharmacovigilance*

« The European Medicines Agency (EMA) has started (in 2012) an *infringement procedure* against Roche Registration Ltd, following a request of the European Commission, to investigate allegations that the company has failed to comply with *pharmacovigilance* obligations in relation to its 19 centrally authorised medicines »²⁹⁹

« Three months after the EMA found that Roche failed to report tens of thousands of adverse events in connection with its various drugs, **including 15,161 patient deaths**, the agency is now initiating what its calls an *infringement procedure* at the

²⁹⁵ Prescrire International. Site <http://english.prescrire.org/en/81/168/46161/0/NewsDetails.aspx>, December 2009

²⁹⁶ *Pharmageddon*, page 9

²⁹⁷ Ioannidis JPA. *Epidemiology* 2008 ; 19(5): 640 - doi: 10.1097/EDE.0b013e31818131e7

²⁹⁸ World Health Organization, Press Release Bulletin #9, December 17, 2001

²⁹⁹

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/10/news_detail_001641.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c
1

request of the European Commission »³⁰⁰

procédure d'infraction

* l'engagement d'une procédure d'infraction dans cette affaire pourrait aboutir à une amende maximale de 5% du chiffres de ventes dans l'Union européenne

INITIAL REPORT *Pharmacovigilance - Notification*

déclaration initiale ; notification initiale

INITIAL REPORTER *Pharmacovigilance - Notification*

= The original source of information concerning an adverse experience (e.g., consumer, healthcare professional)³⁰¹

notificateur initial

INSTITUTIONAL QUALIFIED PERSON FOR DRUG SAFETY *Pharmacovigilance*

correspondant local de pharmacovigilance

INSTITUTIONAL QUALIFIED PERSON FOR MEDICAL DEVICE SAFETY *Matérovigilance*

correspondant local de matériovigilance

INNUMERACY OF PHYSICIANS

Formation - Statistiques

« Most general medicine residents in this study lacked the knowledge in biostatistics needed to interpret many of the results in published clinical research »³⁰²

l'innombrisme des médecins

* les médecins meneurs d'opinion, quand ils servent de prête noms dans la paternité d'essais cliniques sponsorisés publiés dans des revues savantes, ignorent parfois (a) pourquoi telle ou telle analyse statistique fut choisie, (b) ses conditions de validité et (c) les limites de son interprétation. C'est pourquoi, lorsqu'ils présentent les résultats lors de congrès médiatisés, il ne faut pas trop les questionner à ce sujet...

INSENSITIVE CODING *Épidémiologie – Études de cohortes – Bases de données sanitaires*

codage insensible

INSOURCING

Recherche pharmaceutique

sous-traitance interne

= sous-traitance de la phase préclinique de la découverte médicamenteuse. Par opposition à la sous-traitance externe (*outsourcing*) au développement clinique d'une molécule ayant franchi le stade préclinique.

INSTITUTIONAL REVIEW BOARD; IRB (USA) *Règlementation – Éthique de la recherche*

* A Research Ethics Board (REB) may be supported by a health institution or a sponsor, in which case it is considered a 'private' REB with COI galore

Comité d'éthique de la recherche; CER (CA); Comité de protection des personnes; CPP (FR); Comité d'éthique local; CEL (BE)

* Nommé, avant 2004 en France, *Comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale*; Ccprpb

« **Les patients paient de leur personne dans les essais cliniques**³⁰³ », ces comités ne doivent jamais l'oublier

* La morale médicale, puisqu'il faut l'appeler par son nom, est censée protéger les participants, mais en fait elle protège les promoteurs et les chercheurs de recours légaux, le consentement n'est pratiquement jamais suffisamment éclairé ou libre et il manque de transparence quand aux COI des financeurs et des chercheurs

INSTITUTIONAL REVIEW BOARDS AND COMPANY TRIALS *Éthique de la recherche - Transparence*

« Participants in company-run trials – who think they will help improve medical care - are not told that these studies are

³⁰⁰ <http://www.pharmalot.com/2012/10/ema-probes-roche-for-reporting-failures/>

³⁰¹ FDA, 2012

³⁰² Windish et al. *JAMA* 2007 ;298(9) :1010

³⁰³ Oscar Grosjean. *La santé à quel prix?* Page 9

designed to secure a business advantage, that they will lead to marketing that often substitutes giving drugs for caring, that far from benefitting their communities the studies may result in treatments that shorten lives, or that data from these studies may be sequestered so that nobody ever finds out about the side effects of treatment »³⁰⁴

comités d'éthique de la recherche et essais sponsorisés

INSURANCE-CLAIMS DATABASE

medical claims / health insurance database / health insurance registry

Mégadonnées – Pharmacoépidémiologie

base de données de remboursement / de réclamations; registre d'assurance maladie

* ne jamais oublier que ce sont des données secondaires, sujettes à de nombreux biais, qui doivent être interprétées avec compétence et impartialité, cette dernière demeurant toujours menacée par les intérêts particuliers de ceux qui financent leur exploitation. Contient les demandes de remboursement (d'assurance maladie) pour des actes codifiés : médicaments, interventions, soins hospitaliers ou en cabinet, diagnostics

INTENSIVE CONTROL GROUP

Essais

groupe contrôle strict

INTENTION TO SCREEN ANALYSIS

Statistiques - Dépistages

analyse par intention de dépister

INTENTION TO TREAT ANALYSIS

Statistique – Essais – Validité externe – Attitude pragmatique

analyze-as-randomized approach; ITT analysis

« A strategy for analysing data from a randomised controlled trial. All participants are included in the arm to which they were allocated, whether or not they received (or completed) the intervention given to that arm. Intention-to-treat analysis prevents bias caused by the loss of participants, which may disrupt the baseline equivalence established by randomisation and which may reflect non-adherence to the protocol. The term is often misused in trial publications when some participants were excluded »

analyse par intention de traitement

* Important déterminant de la *validité externe* requise dans l'interprétation *pragmatique* d'un essai. Elle répond à la question : qu'arrive-t-il quand on prescrit le produit expérimental, quels que soient les taux d'observance et de suivi ?, et non pas à la question : qu'arrive-t-il aux sujets fidèlement traités selon le protocole ? Elle tient compte :

a) des abandons de traitement

b) de l'effet de l'utilisateur sain, car parfois les plus adhérents au protocole répondent mieux au produit expérimenté ou encore le tolèrent mieux

INTERIM ANALYSES

Essais - Statistiques

analyses provisoires / intérimaires

* ces analyses, lorsque prévues au protocole, sont légitimes mais exigent un seuil de signification alpha plus élevé car elles constituent des analyses répétées

* lorsque non prévues au protocole et effectuées après avoir pris connaissance des résultats de l'essai en cours (avec levée de l'insu), ne sont pas légitimes du point de vue épistémologique et constituent une tromperie méthodologique

INTERIM REPORT

rapport d'analyse intérimaire / provisoire

INTERMEDIATE ENDPOINTS AND ACCELERATED APPROVALS

intermediate outcome (measure)

³⁰⁴ *Pharmageddon*, page 89

* in opposition to *clinical endpoint* / outcome (measure)

« Cancer drugs [expeditiously] approved during the previous decade on the basis of limited clinical trials — nonrandomized, unblinded, single-group, phase 1 and phase 2 trials that used *intermediate end points* rather than patient survival — had a 72% greater odds of serious adverse events occurring in their pivotal trials than did cancer drugs that were approved with more-rigorous studies »³⁰⁵

critères intermédiaires et autorisations accélérées

* ne devient critère de *substitution* que s'il est fortement corrélé – tant naturellement que sous traitement - à un critère clinique pertinent pour le patient, e.g. le compte des T-CD4 sanguins est suffisamment corrélé au taux de complications du sida pour passer de *intermédiaire* à *substitutif* et pour servir à orienter la thérapie aux antirétroviraux;

des sténoses sévères du tronc commun coronarien, ou nombreuses sur plusieurs coronaires, sont suffisamment corrélées au pronostic cardiaque pour passer d'*intermédiaire* à *substitutif* et justifier une revascularisation - « [Un critère intermédiaire] ne constitue pas un objectif souhaitable s'il ne se traduit pas par une amélioration de la qualité de vie et de l'état de santé... il s'oppose au *critère clinique* »³⁰⁶

INTERNAL VALIDITY – Essais

= the confidence that an observed difference - between treatment and control groups in a RCT - is *causally* related to the experimental treatment; it corresponds to the level of proof / of evidence - Sometimes named *scientific quality*

* Rigor is foremost; the onus of proof is on the authors, they must demonstrate that the observed difference in favor of the experimental intervention, is *not due* to flaws, aka biases in the following 5 categories of control measures (in brackets):

- a) unequal groups at inclusion and during conduct (by randomisation and a minimum of dropouts),
- b) to unequal measurements (by assessment blindness, including patients, carers and assessors),
- c) to unequal co-treatments (by caregiver and patient blindness, to counteract the placebo effect),
- d) to non-respect of comparison (allocation, attrition)
- e) to sampling variability (by valid explanatory statistical analysis on a per protocol basis)

« Comparisons that are done within a study should be fair or unbiased. In a RCT this attribute is called the *internal validity* of the comparison »³⁰⁷

* It is the foremost requirement of a valid *explanatory* trial, aimed at proving that a difference between an experimental and a control group are causally related; as opposed to *external validity*, which is the main requirement of a valid *pragmatic trial* aimed at providing evidence leading to clinical decisions, i.e. to practice EBM

validité interne

= la confiance qu'une différence observée entre deux groupes – expérimental et témoin – d'un essai clinique contrôlé est *causalement* liée au produit expérimental. Correspond au *niveau de preuve*

* elle équivaut à la confiance dans un lien de causalité suite à la démonstration d'une différence entre deux groupes soumis à des interventions différentes; c'est une exigence méthodologique essentielle dans un essai à visée *explicative*. Même les essais à visée *pragmatique* doivent avoir comme prérequis une bonne *validité interne*, en plus d'avoir une bonne *validité externe*

* dans un essai clinique comparatif contre placebo démontrant une différence, n'est qu'une parmi les 5 catégories de *mesures de contrôle* des biais assurant la *validité interne*:

- a) la randomisation pour assurer la comparabilité des *groupes* comparés,
- b) l'insu des évaluateurs pour assurer la comparabilité des *mesures* utilisées,
- c) l'insu des soignants pour assurer la comparabilité des *conditions* expérimentales,
- d) la surveillance de la comparaison (positive et négative) pour respecter l'*allocation*
- e) l'analyse statistique à visée explicative (per protocole) pour écarter la variabilité de l'échantillonnage et confirmer l'exposition

³⁰⁵ Darrow et al. *NEJM* 2014 - <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMhle1311493>

³⁰⁶ Jean-Pierre Boissel. *Arch Mal Cœur* 1989 ; 82 : 1611

³⁰⁷ Alvan Feinstein. *J Clin Epidemiol* 1995 ; 48(1) : 71

INVESTIGATIONAL NEW DRUG APPLICATION; IND (USA)

Clinical Trial Application / CTA (U-K)

demande d'autorisation d'essai clinique

* accordée après examen et approbation du dossier préclinique (effets sur molécules, cellules, tissus, organes) d'un nouveau produit; ou d'une nouvelle indication

INVESTIGATIVE MEDICINE

médecine expérimentale

* elle peut être *fondamentale* (basic) à visée *explicative*, scientifique, ou *appliquée* (applied) à visée *pragmatique*, décisionnelle. La première s'effectue en laboratoire puis en clinique, la seconde en recherche clinique

INVESTIGATOR'S BROCHURE - Essais

investigator handbook

cahier du chercheur / de l'investigateur; brochure de l'investigateur *emprunt*

INVISIBLE CLINICAL TRIALS *Transparence – Essais – AMM – Intégrité en recherche*

unpublished or abandoned clinical trials

* The *unpublished* are those that have never been published

* The *abandoned* are unpublished trials that sponsors are no longer actively working to publish, or published trials that, although documented as misreported, have not been corrected by the authors³⁰⁸

« An estimated 50% of the randomized controlled trials submitted to the FDA in support of new drug approvals are never published or their publication is delayed greater than 5 years. The majority of these trials that are published are favorable to the new drug. This has a profound effect on the usefulness and accuracy of widely used drug and therapeutic information sources including textbooks, review articles, meta-analyses, pharmacoeconomic studies, Internet databases, and clinical practice guidelines »³⁰⁹

essais cliniques invisibles / non publiés

« On estime que la moitié des essais cliniques contrôlés soumis à la FDA en vue d'une AMM ne sont jamais publiés, ou encore le sont seulement après plus de 5 ans. La majorité des essais qui sont publiés sont favorables au nouveau produit. Ce qui affecte profondément l'utilité et l'exactitude des sources d'informations pharmaco-thérapeutiques, incluant les manuels, les synthèses, les méta-analyses, les études de pharmacoeconomie, les bases de données en ligne et les directives cliniques »

IODINE ALLERGY, A MYTH

* iodine is an atom, used by the thyroid gland, added in salt, distributed to populations living near nuclear plants; the expression 'allergy to iodine' is improper and even absurd but understandable. There are so-called anaphylactoid rare and serious reactions to iodinated providone in radiological contrast agents, but they result from the hyperosmolality of the product. Iodine is the radiopaque component

allergie à l'iode, un mythe

* la responsable des rares réactions graves dites anaphylactoïdes, aux *opacifiants iodés*, contenant la *providone iodée* (polyvinylpyrrolidone + iode), est l'*hyperosmolalité* du produit opacifiant, agissant par stimulation directe des mastocytes et basophiles et non pas médiée par les IgE. Par contre il existe de très rares dermatites de contact à la *providone*, médiées par IgE. Noter aussi que l'allergène des poissons est en général la *parvalbumine*, une protéine musculaire, et celui des crustacés est la *tropomyosine*³¹⁰

IRIS DARKENING

* a well known *site of administration* ADR of prostaglandin analogs eye drops such as lanatoprost (Xalatan) prescribed to reduce ocular pressure in glaucoma

assombrissement de l'iris

* comme l'EIM survient au site d'administration, l'imputabilité de ce critère topographique peut atteindre 4/4 ou >95% de

³⁰⁸ Loder et al. *BMJ* 2013; 346: f3601at <http://www.bmj.com/content/346/bmj.f3601>

³⁰⁹ Larry Sasich, 2013

³¹⁰ Samuel Tétreault. *L'Actualité médicale* (Montréal) 2012 ; 8 août : 8

confiance, si la chronologie et un mécanisme sont plausibles dans une notification spontanée ou une série de cas

IS THERE STILL A ROLE FOR SPONTANEOUS REPORTING OF ADVERSE DRUG REACTIONS? – (Article) – *Sous-notification*

Joel LEXCHIN. *CMAJ* 2006; 174(2) : 191-192³¹¹

* *Underreporting* even of serious and unlabelled reactions may be as high as 98% according to British data... The FDA received about 574 reports of digoxin toxicity (labeled but serious) over a 7-year period when 200 000 patients were hospitalized for that condition, only 1/350 cases being reported (0.29%)...

Formal postmarketing studies, especially in integrated claims databases, can miss ADRs detectable only by spontaneous reporting, because of late onset, rarity, miscoding, non ascertainment, absence of narratives...

La notification spontanée a-t-elle encore sa place ? – (Traduction libre)

KAPLAN-MEIER LIFE-CURVE PLOT

graphique / tracé Kaplan-Meier de la courbe de survie

« L'estimation [le tracé] des courbes de survie fait appel principalement à la technique de Kaplan Meier. Le taux de survie est réactualisé à chaque temps de survenue d'un décès, ce qui donne un aspect en marche d'escalier aux courbes. Comme tout estimateur, la courbe estimée de K-M est connue avec une certaine imprécision qui doit être prise en compte dans son analyse...

Une autre technique, la *méthode actuarielle*, consiste à découper le temps en intervalles réguliers de largeur fixée arbitrairement. Avec cette technique, la courbe est composée d'une série de segment de droite et non plus de marche d'escalier. Cette technique rend les calculs plus simples, mais elle n'est plus guère d'actualité en raison de la généralisation des moyens de calculs modernes »³¹²

KAPPA INDEX

kappa coefficient

indice Kappa

= indice statistique pour quantifier la *concordance* entre les résultats d'une même méthode diagnostique interprétés par deux personnes différentes (différence inter-observateurs), ou par une même personne (différence intra-observateur) mais à des moments différents

* La valeur varie de 0 à 1 et témoigne de la concordance *réelle* en tenant compte des coïncidences dues au hasard (alias concordance *aléatoire*). La *concordance* est l'accord entre diverses observations ou interprétations d'un même examen par divers observateurs ou à des instants différents par un même observateur³¹³

LACK OF SENSITIVITY FOR ADRs IN CLINICAL TRIALS

« *Lack of sensitivity for ADRs in clinical trials* include :

- a) doctors' reluctance to *recognize* and to *record* drug side effects (e.g. statin myopathy)
- b) unawareness of drug *causality*
- c) *delayed* occurrence of toxicity (e.g. cancer)

d) *drowning* clinically relevant *effects* in undue concern for irrelevant *events*

e) *incompetence* or *fraud*, given that there is no strict limit between both, as exemplified by this tendency of manufacturers to promote incompetent investigators as 'experts' or opinion leaders »³¹⁴

manque de sensibilité pour les EIM dans les essais cliniques

LAG TIME TO BENEFIT

= the time between a preventive intervention (when complications and harms are most likely) to the time when improved health outcomes are seen. Just as different interventions have different magnitudes of benefit, different preventive

³¹¹ <http://www.cmaj.ca/content/174/2/191.full>

³¹² http://www.spc.univ-lyon1.fr/polycop/courbes_de_survie.htm

³¹³ *Prescrire* 2006 ; 26(271) : 306

³¹⁴ Marc Girard, 2014

interventions have different lag times to benefit³¹⁵

délai de prévention

LARGE SCALE TRIAL

* large clinically significant effects do not need large trials

essai de grande envergure / de grande taille / à grands effectifs / à larges effectifs

« Cochrane note en 1977 que dans le cas de certains médicaments comme l'insuline, les sulfamides ou la pénicilline, l'effet sur la réduction de la mortalité immédiate est si évident qu'on n'a pas besoin d'en évaluer l'efficacité par la procédure des essais cliniques contrôlés »³¹⁶

« Avec de *grands effectifs* on peut aboutir à un résultat statistiquement significatif mais cliniquement sans importance »³¹⁷, et l'industrie y investit massivement car c'est la clé de l'AMM dans les agences du médicament, lesquelles n'exigent pas l'atteinte d'une certaine ampleur dans la supériorité contre un placebo ni de supériorité thérapeutique sur les traitements de référence

LAST OBSERVATION CARRIED FORWARD; LOCF

report de la dernière observation; dernière observation reportée

* technique d'ajustement statistique pour compenser les observations manquantes, les perdus de vue, les abandons de traitement; sa validité repose sur des suppositions qui trop souvent sont *insuffisamment valides, validables ou validées*. Il n'y a aucun doute que les promoteurs en abusent souvent et les agences ferment les yeux

LATE ONSET ADVERSE DRUG REACTION

long latency adverse drug reaction

= when Time To Onset (TTO) is measured in months, years, even decades

« There have been many well established drugs which have provoked reactions following a latency period of years or even decades. The time elapse and confounding issues means that such reactions are more difficult to detect, whereas those with a short latency period are likely to arouse a higher level of suspicion »³¹⁸

effet indésirable médicamenteux tardif / d'apparition tardive

= dont le délai d'apparition est long, après la *dose critique*, c.a.d.:

- a) la première dose;
- b) la première augmentation de dose;
- c) la dernière dose, s'il s'agit d'un effet de rebond ou de sevrage
- d) la première dose d'un second médicament interactif

* En tératovigilance le délai est de jusqu'à 9 mois si l'anomalie est découverte à la naissance, moins long si la malformation est dépistée par échographie ou autre test

* Quelques exemples :

a) un cancer du vagin (adénocarcinome à cellules claires) : Dans ce cas exceptionnel – celui du diéthylstilbestrol alias DES – le délai fut d'une vingtaine d'années avant l'apparition d'un adénocarcinome du vagin à cellules claires chez des filles dans la vingtaine exposées *in utero*; ce cancer exigeait une chirurgie mutilante (exérèse du vagin) et était parfois mortel; les victimes sont appelées *filles-DES*

b) Les angioédèmes méésentériques / viscéraux sous antihypertenseurs IECA peuvent n'apparaître que des mois, des années après le début du traitement, et parfois le médicament n'est soupçonné aux urgences qu'après plusieurs crises et des interventions diagnostiques mal avisées (colonoscopie, laparotomie...); le diagnostic se fait par l'anamnèse et la tomodensitométrie

c) la diarrhée chronique avec entéropathie sous olmesartan (Olmotec), un ARA antihypertenseur, se manifeste en moyenne 3,1

³¹⁵ Lee et al. *JAMA* 2013; 310(24): 2609 - doi:10.1001/jama.2013.282612

³¹⁶ Othmar Keel, page 149

³¹⁷ Othmar Keel, page 148, citant Cochrane 1977

³¹⁸ <http://www.pharmacovigilance.org.uk/tag/late-onset/>

ans après le début du traitement, selon une enquête australienne de pharmacovigilance où le déchallenge fut positif (De+, 3.1 ans) chez chacune des 22 victimes signalées³¹⁹

LATE, RARE OR PATIENT RELATED ADVERSE DRUG REACTIONS

effets indésirables médicamenteux tardifs, rares ou liés au terrain

* ce sont les EIM que ne peuvent déceler les essais cliniques et que la notification spontanée (alias pharmacovigilance au sens restreint du terme) permet de détecter après commercialisation

N.d.T. *terrain* peut être pris ici non seulement dans le sens de prédisposition liée à la génétique, la comorbidité, la comédication ou la situation clinique, mais aussi pour désigner le contexte de la pratique courante par opposition au contexte expérimental d'un essai contrôlé

LAUNDERING OF CLINICAL RESEARCH *Transparence*

« There is a long list of ways in which companies have been known to *launder clinical research* »³²⁰

blanchiment de la recherche clinique

= présentation de résultats comme s'ils étaient véridiques après avoir été obtenus par des méthodes trompeuses

« Il y a une longue liste de moyens que l'on sait avoir été utilisés par les fabricants pour *blanchir la recherche clinique* »

LEAD-TIME BIAS *Épidémiologie*

biais d'avance au diagnostic; biais de devancement

* conséquence du phénomène de déplacement de l'origine

LEAD-TIME BIAS *Épidémiologie - Dépistages*

biais de devancement

LEGACY EFFECT

enduring / memory effect

effet mémoire / résiduel

* effet persistant après la fin d'un essai clinique contrôlé, mesuré durant un suivi post-essai. Les chiffres n'ont qu'une valeur observationnelle et ne peuvent que soulever une hypothèse et non l'évaluer par l'approche expérimentale utiliser durant l'essai

LETTING THE EVIDENCE SPEAK *Médecine factuelle*

... is the foundation of evidence based medicine³²¹, taking away prejudice, bias, emotion, vested interests, arguments of authority, so rampant in medicine

laisser les faits parler

... est le fondement de la médecine factuelle, écartant les préjugés, les biais, les émotions, les intérêts particuliers, les arguments d'autorité, si répandus en médecine

LEVEL OF EVIDENCE OF DATA *Analyse critique*

niveau de preuves des données

« Des données de bon niveau de preuves »

LIFE EXPECTANCY BURDEN OF ADVERSE DRUG REACTIONS *Pharmacovigilance – Épidémiologie*

« Adverse effects from prescription drugs now occupy the # 4 place on the list of leading causes of death in the USA »³²²

“Blind faith in pharmaceutical companies, the FDA, physicians, or pharmacists is not acceptable when medications are known to be the 4th leading cause of death in this country (USA)”³²³

« An estimated 128,000 hospitalized patients die annually due to ADRs, matching stroke as the 4th leading cause of death

³¹⁹ <http://www.australianprescriber.com/magazine/37/2/61/3>

³²⁰ Shannon Brownlee. *Overtreated*, page 228

³²¹ Amy Price

³²² Arthur Daemmirich 2004, quoted by Philip Mirowski in *Social Studies of Science* 2007; 37; 311

³²³ Strand, R. *Death by Prescription*, Nashville: Nelson; 2003

(USA) »³²⁴

le poids des effets indésirables médicamenteux sur l'espérance de vie

« Chaque année, 18 000 personnes meurent d'accidents médicamenteux en France, 200 000 en Europe »³²⁵

LIFE EXPECTANCY *Epidémiologie*

espérance de vie

* donnée environnementale concernant une population donnée; elle peut être augmentée fortement en fonction de facteurs extrinsèques³²⁶

N.d.T. ne pas confondre avec *life span* (longévité). Voir ce terme

LIFE SPAN *Epidémiologie*

longévité

* variable fixe spécifique à tous les individus d'une espèce; des facteurs intrinsèques peuvent la faire varier légèrement. La longévité de la race humaine est contenue entre des bornes qui caractérisent l'espèce, 65 à 125 ans. On peut s'en servir pour définir (arbitrairement) une mort prématurée : avant 65 ans³²⁷

N.d.T. ne pas confondre avec *life expectancy* (espérance de vie). Voir ce terme

LIFE-THREATENING

Pharmacovigilance

susceptibilité de mettre la vie en danger; engagement / mise en jeu le pronostic vital

* le risque vital *immédiat* est un des critères réglementaires de *gravité* d'un EIM. Pourtant on peut distinguer :

a) un risque létal *immédiat*, comme un choc anaphylactique, un œdème de Quincke, et

b) un risque létal *différé*, mettant plus tard la vie en danger, comme une hépatite médicamenteuse menant à une transplantation hépatique

LIKELIHOOD RATIO

Statistique

rapport de vraisemblance; RV

= fréquence du résultat de l'examen chez les malades, divisée par la fréquence du même résultat chez les non malades

* le gain diagnostique ou pouvoir discriminant d'une manifestation clinique, physiologique ou anatomique est dit très important quand le RV est positif (RV+) et égal ou supérieur à 10 ou quand la valeur est négative (RV-) et égale ou inférieure à 0,1³²⁸

LIKELIHOOD *Statistiques*

probabilité

LIMITATION OF ACCESS TO RAW DATA *Hermétisme – Essais – Éthique de la recherche*

"It is standard industry practice to limit access to *raw data* by external researchers³²⁹" such as Dr Aubrey Blumsohn who was repeatedly rebuffed by Proctor & Gamble when asking for raw data of a trial in which he participated as a clinical investigator
« In articles on therapeutics in major journals, the apparent academics who hold the *raw data* and are able to share that data if needed is not much greater than 0% »³³⁰

limitation de l'accès aux données brutes / primaires

"C'est pratique courante dans l'industrie de limiter l'accès aux données brutes aux chercheurs externes"

* Peter Doshi n'a de cesse de demander à Roche toute la documentation sur le Tamiflu™ sans jamais ne l'obtenir qu'au compte-goutte. Il finira par l'obtenir en 2014 après des efforts répétés

LINE LISTING AND SUMMARY TABLE

ligne sommaire et tableau récapitulatif

³²⁴ Light et al. *J Law Med Ethics* 2013 ; 14(3) : 690

³²⁵ Anne-Laure Barret, in : *Omerta dans les labos pharmaceutiques*, 2014, page 11

³²⁶ Luc Perino, *Médecine*, 2014 : 10(6) : 274

³²⁷ Luc Perino, *Médecine*, 2014 : 10(6) : 274

³²⁸ *Prescrire*. 2011 ; 31(333) : 543

³²⁹ Clare Dyer. *BMJ* 2010;340:22-23

³³⁰ David T Healy. *BMJ* 2004 ;329 :1345

LINGERING NEXT-DAY EFFECT

Pharmacovigilance - Somnifères - Benzodiazépines

effet résiduel du lendemain

LINKAGE OF ADMINISTRATIVE DATABASES

Pharmacoépidémiologie

linkage of clinical data registries

* the data are considered *secondary* since they were gathered for reimbursement – not for scientific - purposes

croisement de bases de données médico-administratives / de fichiers médico-administratifs

* comme les données d'assurance maladie, d'assurance médicament, d'hospitalisations, de consultations

LINKED REPORT

Pharmacovigilance - Vigibase

* aka third party ADR report, since a prescriber, a consumer and a victim are concerned, for example a physician, a pregnant woman and a newborn are involved when the latter suffers from neurological ADRs of an antidepressant prescribed to the mother and passed through the placenta

« Linked reports are reports where the product suspected of causing the adverse reaction was utilized by one patient and a second patient who received the product via an alternate route of administration experienced an adverse reaction e.g. transplacental, through semen. This would include reports concerning a parent/child where the parent utilized the product and the child/foetus experienced the adverse reaction »³³¹

déclaration liée

« Les *déclarations liées* sont des déclarations où le produit soupçonné d'être à l'origine de l'effet indésirable est utilisé par un patient, puis absorbé par un second patient (par une autre voie d'administration, p. ex. par passage transplacentaire, par le sperme), qui subit un effet indésirable. Ces déclarations comprennent les déclarations relatives à un parent et à son enfant, où le parent a utilisé le produit et où le foetus ou l'enfant a subi l'effet indésirable »³³²

= notification qui concerne un EIM dont l'administration du produit suspect provient du contact avec une autre personne : une mère qui porte un fœtus (voie transplacentaire) ou qui allaite (voie transmammarie), un conjoint lors de relations (voie transcutanée, de sperme au vagin)...

LISTENING TO MEDICINES VICTIMS

Pharmacovigilance

l'écoute des victimes de médicaments

« Il est important d'écouter les victimes, pour mieux soigner : Beaucoup de drames sont évitables en choisissant mieux les traitements. Chacun a intérêt à écouter les victimes des médicaments. Chacun a intérêt à les connaître, à les reconnaître, à les écouter...

Leur histoire, leur parcours, leurs témoignages, et ceux de leur entourage, sont une riche source de progrès pour mieux soigner, pour mieux choisir les traitements, pour mieux s'informer et se former, pour mieux régler le marché des médicaments, pour mieux gérer les ressources de l'assurance maladie, et aussi pour repenser en profondeur la prise en charge des victimes des médicaments, y compris en matière juridique »³³³

LITERATURE SOURCES IN PHARMACOVIGILANCE (SW) – (Site web)

Olson, Sten. WHO-Uppsala Monitoring Center

Pharmacovigilance

* Powerpoint web site³³⁴, to introduce newcomers to the field of drug safety. The Center in Uppsala (SW) collects ADR reports from national pharmacovigilance centers around the world and runs the global pharmacovigilance program of the WHO

³³¹ http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/databasdon/glossary_definition-eng.php

³³² http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/databasdon/glossary_definition-fra.php

³³³ Bruno Toussaint, *Pilule d'Or Prescrire*, 30.1.2014

³³⁴ http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/trainingcourses/literature_references.pdf

LIVER FUNCTION : ALT/AP RATIO

Hépatovigilance

= alanine aminotransferase / alkaline phosphatase ratio

fonction hépatique : rapport ALT/AP

LIVER INJURY

Hépatovigilance

lésion / atteinte / affection hépatique

LIVER INJURY : ACUTE

Hépatovigilance

= liver function test abnormalities lasting less than 3 months; hepatitis (in a broad sense) - the term in its strict sense requires a liver biopsy

lésion / atteinte hépatique aiguë

LOCATIONS AND SETTINGS OF CLINICAL TRIALS

Essais

lieux et contextes des essais cliniques

* le lieu est géographique et institutionnel (Hôpital Bichât, Paris...), le contexte est celui des soins (hôpital, ambulatoire, chirurgie, volontaires sains, clinique privée...)

LOCO-REGIONAL DRUG ADVERSE REACTION

Pharmacovigilance – Critère topographique - Imputation

= local or application site complication; *in situ* complication

* as opposed to systemic ADR

effets indésirable médicamenteux loco-régional

* un critère topographique d'imputation est très probant, que l'EIM se produise au site d'application, de transit, de concentration ou d'élimination. La confiance dans la causalité est souvent de 100%, 4/4 sur une échelle ordinale simplifiée.

La notification spontanée s'avère essentielle, et un jugement de causalité est parfaitement justifié, après un EIM loco-régional; quand les promoteurs pharmaceutiques affirment que seul un essai clinique puisse confirmer ou infirmer un EIM, ils sont ou bien incompetents ou franchement menteurs.

EXEMPLES

« L'implant radio-opaque Nexplanon® contenant de l'étonogestrel, indiqué dans la contraception a suscité plusieurs signalements de cas de migration d'implants à l'étonogestrel dans les vaisseaux sanguins (y compris l'artère pulmonaire) et dans la paroi thoracique »³³⁵

LOGICAL FALLACY

Raisonnement

logique fallacieuse

LOGRANK TEST

Mantel-Cox Test

Statistique – Courbe de survie

= a hypothesis test to compare the survival distributions of two samples. It is nonparametric and appropriate to use when the data are right skewed and censored. It is widely used in clinical trials to establish the efficacy of a new treatment in comparison with a control treatment when the measurement is the time to event...

The statistic compares estimates of the [hazard functions](#) of the two groups at each observed event time. It is constructed by computing the observed and expected number of events in one of the groups at each observed event time and then adding these to obtain an overall summary across all-time points where there is an event (Wiki)

³³⁵ BIP31.fr 2016, 23, (3), 31-45

test du logrank ; de Mantel-Cox

* test le plus populaire pour comparer plusieurs courbes de survie telles les fonctions de survie estimées selon la méthode de Kaplan-Meier

LONG LATENCY ADR

Pharmacovigilance – Critère chronologique

See LATE ONSET ADR

LONG-TERM CLINICAL OUTCOMES**résultats cliniques au long cours**

= critères d'efficacité cliniques évalués au long cours

LONGEVITY

Épidémiologie

Voir LIFE SPAN

LOSS OF BLINDING BIAS

* blinding is essential to insure comparability of measurements and of cotreatments (e.g. experimental conditions) between groups. Measurements are made by the patients (symptoms) and by the evaluators (research staff), both must remain blinded. Cotreatments include the confidence in the experimental drug by the patient and by the investigators, both must remain blinded.

Essais

biais de levée de l'insu / de l'aveugle

LOSS TO FOLLOW-UP

Essais -

perte de vue

LOST TO FOLLOW-UP

Essais -

perdu de vue

* se dit d'un participant à un essai clinique que le chercheur perd de vue en cours d'essai; dès que la proportion des perdus de vue augmente, la *validité interne* est réduite dans tous les cas car l'assignation aléatoire ne tient plus et on ne peut plus prétendre à l'égalisation des facteurs pronostiques *inconnus* bien que des ajustements statistiques puissent compenser une inégalité des facteurs pronostiques *connus* (âge, sexe, sévérité...) ...

Si les abandons sont liés aux effets - bons ou surtout mauvais - du traitement, il faut le rechercher en contactant les participants, et ne pas croire que l'ajustement statistique par le report de la dernière observation pourra compenser adéquatement cette source de biais

« Tous perdus de vue ou retraits de l'essai en général sont susceptibles d'introduire des biais car leur survenue n'est peut-être pas aléatoire... Les patients perdus de vue doivent être considérés comme tels et non pas comme de simples censures au sens statistique du terme. Leur nombre doit être donné dans le rapport, et lors de la réalisation de l'essai tout doit être fait pour les éviter »³³⁶

LOWEST LEVEL TERM ; LLT

Thésaurus MedDRA

terme de plus bas niveau

* plus de 70 000 en 2016

LYELL'S SYNDROME

toxic epidermal necrolysis

Pharmacovigilance

³³⁶ <http://www.spc.univ-lyon1.fr/polycop/courbes%20de%20survie.htm>

Clinical vignette from a litigation (USA) implying generic *sulindac*, an NSAID (formely Clinoril™) :

« There is no doubt that the New Hampshire woman, Karen Bartlett, suffered horrific injuries after taking a generic version of an anti-inflammatory drug, *sulindac*, for shoulder pain. She developed a very rare but extremely severe reaction in which two-thirds of her skin sloughed off. She was left permanently disfigured, legally blind, and with permanent damage to her lungs and esophagus »³³⁷

syndrome de Lyell / nécrolyse épidermique toxique

* rare mais très grave, l'*épidermolyse nécrosante toxique* ou *nécrolyse épidermique toxique* est toujours d'origine médicamenteuse, ce qui facilite l'imputation, surtout quand la victime ne prenait pas d'autre médicament que le produit suspect...

Étant très rare, cet EIM ne peut être facilement ni précocément décelé par des essais cliniques, même de grande ampleur. Les preuves proviennent plutôt de l'*imputation* de chaque observation clinique signalée par la *pharmacovigilance*. Le premier cas observé sous traitement par un tout nouveau médicament a une très grande *valeur de signalement*

MAGNITUDE

extent; size

ampleur

MAIN OUTCOME MEASURE

critère de jugement principal; CJP

MAINTENANCE AND SUPPORT SERVICES ORGANIZATION ; MSSO

Pharmacovigilance - Terminologie

Voir MEDICAL DICTIONARY FOR REGULATORY ACTIVITIES

MANDATORY PHASE IV STUDIES

so-called mandatory Phase IV studies...

Règlementation – Phase IV – Mise au point

* the fast-track evaluation of new drugs is often accompanied by *unkempt promises* of manufacturers to conduct post-marketing studies for efficacy and especially for safety

« A series of unkept promises, a bad omen for conditional and accelerated approvals » - « Conspiracy of silence : how the FDA allows drug companies to abuse the accelerated approval process »³³⁸ « Postmarketing commitment studies : a series of unkept promises »³³⁹

études de phase IV obligatoires

études soi-disant obligatoires de phase IV...

« En 2005 seulement 15% des études attendues avaient été fournies à la FDA. En France un bilan de 2006 a montré que seulement 7% des études post-AMM attendues avaient été menées à terme »³⁴⁰

« Une série de *promesses non tenues*, ce qui augure mal pour l'augmentation des AMM accélérées et conditionnelles »

MANDATORY REPORTING

Pharmacovigilance - Règlementation

déclaration obligatoire

* Concernant un effet indésirable grave (surtout si *inattendu*) et soupçonné d'être médicamenteux / sanguin / vaccinal; ou un risque ou un effet indésirable associé à un dispositif médical ou à un biomédicament. Le degré d'obligation varie d'un pays à l'autre tant pour les industries que pour les professionnels de santé

³³⁷ http://www.nytimes.com/2013/06/29/opinion/a-damaging-decision-on-generic-drugs.html?hp&_r=0

³³⁸ Markey EJ. at markey.house.gov

³³⁹ *Federal Register* 2006 ; 71(42) : 10978

³⁴⁰ *Prescrire* 2007 ;27(280) :137

- * En pharmacovigilance par les professionnels, la notification spontanée dans les pays où elle est dite obligatoire n'est pas sensiblement meilleure que dans les autres pays, car ce genre de réglementation n'est ni réaliste ni accompagné de sanctions.
- * La notification spontanée demeure un devoir déontologique quand l'EIM est grave et inattendu
- * En pharmacovigilance par les entreprises, la réglementation est beaucoup plus exigeante

MANIPULATED MEDICAL RESEARCH

Éthique de la recherche

recherche médicale manipulée

« La recherche médicale a ceci de particulier qu'un chercheur peut monter une étude qui ne met en lumière qu'un *semblant* d'efficacité. Que les médecins ne comprennent pas que le modèle de la médecine actuelle soit complètement erroné, est à la fois triste et étonnant³⁴¹»

MANIPULATION OF EVIDENCE-BASED MEDICINE

« Evidence Based Medicine is Broken »³⁴² - « Even that new panacea, EBM, is being manipulated by Big Money (primarily Big Pharma): How often have you seen some meaningless measure of superiority for an expensive new medicine or gadget or even multi-million dollar imaging machine used to supply advertising copy and drive up corporate income, often with the support of researchers, clinicians and regulators? ...

We live in a health care environment characterized by corporate dominance, media hype, and an army of mostly powerless but compliant practitioners, all of which leads to universal over-consumption and a growing sense of corruption at all levels of medical practice »³⁴³

manipulation de la médecine factuelle

MANIPULATION OF RESULTS

reporting manipulation ; manipulation of data analysis; photoshopping results *neologism*

Éthique des comptes-rendus

« Many publications concerning rofecoxib (Vioxx®) that were attributed primarily or solely to academic investigators, were actually written by employees or medical publishing companies hired; the other showed that the company *manipulated* the data analysis in two clinical trials to minimize the increased mortality associated with rofecoxib³⁴⁴»

« Clinical trials lack intellectual rigor and the reporting of results is subjected to numerous *manipulations* »

manipulation des résultats

« Outre l'absence de rigueur intellectuelle des essais cliniques, la manière dont les *résultats* en sont communiqués fait l'objet de nombreuses *manipulations* »³⁴⁵ - « Les *manipulations* de données et la promotion commerciale atteignent de nos jours des dimensions gigantesques³⁴⁶»

MANIPULATIVE TECHNIQUES FOR REPORTING RESULTS

Éthique de la recherche

techniques manipulatoires pour rapporter / présenter des résultats

MANTRA

« The *mantra* of statistical significances in marketing oriented trial results »³⁴⁷

litanie

« La *litanie* des significations statistiques dans les résultats d'essais à visée commerciale »

MANUFACTURING DEFECT

Qualité du produit – Qualité pharmaceutique – Qualité matérielle

³⁴¹ *Courrier International* 2008

³⁴² Spence D. *BMJ* 2014; 348: g22 - doi: 10.1136/bmj.g22

³⁴³ Robert G Stern. *The American Journal of Medicine* - doi: 10.1016/j.amjmed.2014.02.020

³⁴⁴ Marcia Angell. *JAMA* 2008;300:1069

³⁴⁵ Oscar Grosjean. *La santé à quel prix?* Bruxelles :Couleur Livres;2005

³⁴⁶ Nortin Hadler. *Le dernier des bien-portants*. Québec : PUL. Traduction Fernand Turcotte

³⁴⁷ *Pharmageddon*, page 92

défaut de fabrication

* engendrant un *défaut matériel* – Noter qu'un médicament est plus qu'un objet matériel, l'information contenue dans la monographie en fait partie, et si elle est incomplète, fausse, trompeuse, elle aussi peut et doit être jugée *défectueuse*

* si les scandales liés aux *défauts de fabrication* de génériques font souvent la manchette grâce aux médias encouragés par les fabricants innovateurs, il y en aussi qui sont associés à des spécialités princeps, comme pour les héparines (d'origine chinoise) contaminées ayant fait des victimes aux É-U surtout, ou encore pour le nelfinavir en Suisse

MARKET WITHDRAWALS FOR SAFETY REASONS BEFORE 2009

Pharmacovigilance – Médicaments mortels

“Disasters, which collectively have killed hundreds of Americans and injured thousands more, have involved :

- a) the arthritis drugs or painkillers Orflex™, Suprol™, and Zomax™;
- b) the antidepressant Merital™;
- c) the high blood pressure drug Selacryn™;

d) the diet drugs Pondimin™, one component of the once popular ‘fen-phen’ combination, and its close chemical cousin Redux™;

e) Posicor™, a drug for high blood pressure and chest pain;

f) the diabetes drug Rezulin™;

g) and the painkiller Duract™

Because of the serious dangers of these 10 drugs, all were taken off the market”³⁴⁸

retraits du marché / arrêt de commercialisation pour motifs de pharmacovigilance avant 2009

MATCHING

Essais – Mesure de contrôle

appariement

« On peut appairer les patients recrutés, avant la randomisation »

NdT : on écrit *appairer* et non *appareiller*

MATERIAL DEFECT

Pharmacie - Matériorvigilance

product defect / problem

* May concern a drug product, a vaccine, a medical device

défaut matériel

MATERIAL RISK *Bio-éthique – Droit de la santé*

risque important

MAUDE *Matériorvigilance - FDA*

Voir MANUFACTURER AND USER FACILITY DEVICE EXPERIENCE

MAXIMUM RECOMMENDED STARTING DOSE ; MRSD *Essais de Phase I*

« The MRSD for the first human clinical trial is derived from the no-observed adverse effect levels (NOAELs) in the most appropriate species, conversion of NOAELs to human equivalent doses (HED), and application of a safety factor. Pre-clinical toxicology studies will generate basically three types of findings that can be used to determine the NOAEL:

- a) overt toxicity, e.g., clinical signs, macro- and microscopic lesions,
- b) surrogate markers of toxicity, e.g., serum liver enzyme levels, and
- c) exaggerated pharmacodynamic effects

The HED shall be estimated with the NOAEL estimated in the most relevant species. Alternatively, in the absence of data on

³⁴⁸ Worst Pills Best Pills. http://www.worstpills.org/public/page.cfm?op_id=47, accessed 20.12.2009

species relevance, the most appropriate species for deriving the MRSD is the most sensitive species, e.g., the species with the lowest HED. Several factors could influence the choice of the most appropriate species »³⁴⁹

dose de départ maximale recommandée

MEAN (SD) Statistique

TN; *do not use mean ± SD*

moyenne et écart-type; moyenne (ÉT)

N.d.T. *moyenne (DS)* ainsi que *moyenne et déviation standard* sont des emprunts répandus

= paramètre arithmétique de tendance centrale d'un critère mesuré sur une échelle quantitative, continue; il correspond à la somme des valeurs observées divisée par le nombre de ces valeurs³⁵⁰

* C'est la moyenne et non son erreur-type (*standard error*) qu'on doit d'abord et toujours présenter, car l'erreur-type (de la moyenne) reflète autant l'effectif (n) d'un échantillon mesuré quantitativement que son écart-type (ÉT)

* ne pas confondre avec *médiane* (50^e percentile) et *mode* (valeur la plus fréquente) ou avec d'autres paramètres de tendance centrale

MEAN DIFFERENCE

difference in means

Statistique

= a standard statistic that measures the *absolute* difference between the mean value in two groups in a clinical trial. It estimates the amount by which the experimental intervention changes the outcome on average compared with the control. It can be used as a summary statistic in meta-analysis when outcome measurements in all studies are made on the same scale

différence moyenne

MedDRA, THE STORY

Codage – Pharmacovigilance – Terminologie

L'histoire de MedDRA

* C'est le thésaurus uniformisé de terminologie médicale utilisé pour constituer les bases de données de pharmacovigilance, en provenance des essais cliniques et de la notification spontanée, par les grandes industries et les agences de contrôle. La *Conférence internationale sur l'harmonisation* ou ICH, parrainée par la grande industrie, en est l'initiateur et l'objectif est de standardiser, **accélérer** et **faciliter** les activités de réglementation à l'échelle mondiale : enregistrement des nouveautés, pharmacovigilance avant et après AMM. Des experts de grandes industries ont incorporé :

- a) le dictionnaire de l'OMS appelé WHOART
- b) les termes de la Classification internationale des maladies ou ICD-CM
- c) le dictionnaire de pharmacovigilance de la FDA appelé COSTART
- d) le dictionnaire de la pharmacovigilance du Japon nommé J-ART
- e) le dictionnaire britannique MEDDRA (précurseur de MedDRA)

On y décrit - sans les définir - symptômes, signes, diagnostics, maladies, examens paracliniques, sites anatomiques de réactions, indications thérapeutiques, interventions médicales et chirurgicales, antécédent familiaux. Une entreprise privée appelée *Maintenance and Support Services Organization* ou MSSO est devenue propriétaire du dictionnaire, elle le tient à jour et le vend aux industries et agences de contrôle, à fort prix

Étrangement, le MSSO est géré par un **fabricant américain d'armement stratégique**, un géant du complexe militaro-industriel, la *Northrop Grumman Corporation*, dont les armes ont tué ou mutilé des centaines de milliers de victimes civiles au fil des ans à la faveur des guerres modernes déclarées et non déclarées

Les mondiales du médicament - et non les gouvernements - **ont ainsi pris le contrôle du vocabulaire de la pharmacovigilance**, ont ni plus ni moins **breveté** l'utilisation pratique de vocabulaires développés par des institutions nationales (ÉU et RU) et internationales (OMS). Il se vend par souscription annuelle à fort prix pour les plus grandes industries, à prix réduit pour une

³⁴⁹ Sellers & Du Souich. http://www.iuphar.org/pdf/hum_40.pdf

³⁵⁰ *Prescrire* 2012 ; 32(343) : 325

petite entreprise. Sans compter la formation initiale et continue requise pour se servir du logiciel...

Le secrétariat de l'ICH est situé en Suisse et partage la même adresse civique que l'IFPMA ou *International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations*, porte-parole international des grands laboratoires : le 30, rue de St-Jean, BP 758, 1211 Genève 13. Parmi les Centres nationaux qui sont abonnés à ce dictionnaire on compte ceux de la FDA (ÉU), de la TGA (AU), de Santé Canada, de la MHRA (RU), etc. Les agences nationales se soumettent ainsi à la grande industrie en adoptant sa méthodologie

MEDIAN *Statistique*

médiane

= paramètre statistique de tendance centrale, équivalent au 50^e percentile; cette valeur divise en deux parties égales en nombre l'ensemble des valeurs observées et ordonnées³⁵¹

* La moitié des valeurs observées sont supérieures, la moitié sont inférieures à la *médiane*. Ce paramètre est moins biaisé par les valeurs extrêmes que ne l'est la *moyenne*

* la médiane n'est pas additive, elle exprime un *rang*, elle est une valeur non paramétrique

* La médiane est la valeur qui divise la distribution en deux moitiés. La médiane est une unité de mesure descriptive utile si la distribution des données est asymétrique ou s'il y a une ou deux valeurs extrêmement élevées ou basses qui font que la moyenne ne serait pas représentative de la majorité des données...

La médiane, pour être correcte, s'utilise avec l'intervalle interquartile qui permet de résumer de manière chiffrée des données qui ont une distribution différente de la normale, i.e. asymétrique (HAI)

MEDICAL DECISIONS AMONG COMPOSITE OUTCOMES

Critères d'évaluation subjectifs

* Prescriptions for digitalis as a surrogate for congestive heart failure, decisions to perform a coronary revascularization may be a surrogate for AMI or unstable angina, they are the result of the subjective opinion of attending physicians, yet are used as components of sponsored clinical trials in the CV field

décisions médicales parmi les critères combinés

MEDICAL DEVICE ALERT

Matériorvigilance

alerte de matériorvigilance

MEDICAL DEVICE INCIDENT

Matériorvigilance

incident de matériorvigilance

MEDICAL DEVICE INCIDENT REPORTS' FOLLOW-UP

Matériorvigilance

suivi des signalements de matériorvigilance

MEDICAL DEVICE INVESTIGATION *Matériorvigilance*

enquête de matériorvigilance

* les bonnes pratiques de matériorvigilance comprennent entre autres une alerte aux soignants, un appel à signalement et un retour rapide de l'information vers eux

MEDICAL DEVICE SAFETY IN WOMEN *Règlementation – Matériorvigilance - Agences*

« The FDA should return device applications that have not enrolled sufficient numbers of women (or justified the reason for insufficient enrollment of women) or performed sexspecific analyses per the guidance document. Specifically, they should be performed for primary effectiveness end points, primary safety end points, and key secondary end points...

³⁵¹ *Prescrire* 2012 ;32(343) : 325

This step would ensure that before approval, medical devices have been sufficiently evaluated in women as well as men. The FDA should also make sex-specific data available for devices that are not approved. Additionally, the FDA should have a postmarketing requirement that the manufacturers of all implanted medical devices provide additional outcomes data after 1 year, again with consequences (fines) for noncompliance »³⁵²

sécurité des dispositifs médicaux chez les femmes

MEDICAL DEVICE SAFETY REPORTING OFFICER *Médecine pharmaceutique - Pharmacovigilance* correspondant de matériovigilance

MEDICAL DICTIONARY FOR REGULATORY ACTIVITIES ; MedDRA™

Règlementation - Pharmacovigilance – Vaccinovigilance – Matériovigilance - Terminologie

= internationally agreed list of terms used for Medicines Regulation. MedDRA™ groups related ADRs terms in a hierarchical structure whereby

= medical terminology used to classify adverse event information associated with the use of biopharmaceuticals and other medical products (e.g., medical devices and vaccines)

a) the 'preferred term' (PT) (e.g. tunnel vision) is the most specific term and grouped under the broader heading

b) the 'low level term' (LLT)

c) the 'high level term' (HLT) (e.g. visual field disorders), itself contained within

d) the 'system organ class' (SOC) (e.g. eye disorders), the most general term³⁵³

MedDRA™ was developed by the *International Conference on Harmonisation (ICH)* and is owned by the *International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations (IFPMA)* acting as trustee for the ICH steering committee. MedDRA® is a registered trademark of the IFPMA

The *MSSO - Maintenance and Support Services Organization* - serves as the repository, maintainer, and distributor of *MedDRA* as well as the source for the most up-to-date information regarding *MedDRA* and its application within the biopharmaceutical industry and regulators. *MedDRA* subscribers submit proposed changes to the terminology.

The *MSSO* includes a group of internationally based physicians who review all proposed subscriber changes and provide a timely response directly to the requesting subscriber³⁵⁴ »

* The ICH selected *Northrop Grumman* and has contracted it to act as the *MSSO*. This administrative **link between a strategic arms manufacturer and global drug safety** terminology is strange, to say the least - « In April of 2009, Northrop Grumman agreed to pay \$325 M to settle a False Claims Act lawsuit that alleged TRW (now owned by Northrop) made **defective parts** for spy satellites that resulted in serious malfunctions and expensive fixes, all charged to U.S. taxpayers³⁵⁵ »

Dictionnaire médical des activités de réglementation ; MedDRA™ emprunt accepté

= terminologie de termes médicaux utilisée pour classer les informations, entre autres, liées aux événements indésirables associés à l'utilisation de produits biopharmaceutiques et autres produits médicaux (e.g. dispositif médical, vaccin). Utiliser les termes inclus dans MedDRA™ pour coder ces informations permet, plus facilement, aux autorités réglementaires et à l'industrie biopharmaceutique d'échanger et d'analyser les informations liées à la sécurité de l'utilisation des produits médicaux³⁵⁶

* développé par la *Conférence Internationale sur l'Harmonisation (ICH, International Conference on Harmonization)*, constamment amélioré pour satisfaire l'évolution des besoins de ses utilisateurs, qui sont les organismes de réglementation et surtout l'industrie à travers le monde...

Le Conseil de Gestion de MedDRA™ ICH, nommé par le Comité Directeur d'ICH, a la totale responsabilité de la direction de MedDRA et supervise toutes les activités de l'Organisme de Services de Maintenance et de Soutien (Maintenance and Support Services Organization ; MSSO)

³⁵² Sanket S Dhruva & Rita F Redberg. <http://jama.ama-assn.org/content/early/2012/02/24/jama.2012.254.full.pdf?papetoc=>

³⁵³ MHRA Drug Analysis Print, site

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Howwemonitorthesafetyofproducts/Medicines/TheYellowCardScheme/YellowCarddata/Druganalysisprints/index.htm?seclLevelIndexChar=Ai%20-%20AI#retainDisplay>

³⁵⁴ <http://www.meddrasso.com/>

³⁵⁵ <http://www.taf.org/fraud-cases#case429>

³⁵⁶ http://www.meddrasso.com/public_welcome_french.asp

* Le MSSO sert de dépositaire de MedDRA™, assure sa maintenance et sa distribution aux acheteurs. MSSO est également la source d'obtention des plus récentes informations relatives à MedDRA™ et son utilisation par l'industrie pharmaceutique et les autorités de réglementation...

Les abonnés à MedDRA™ peuvent soumettre des propositions de modifications de la terminologie. MSSO inclus un groupe de médecins basés à travers le monde et qui passent en revue toutes les modifications suggérées par les abonnés. Ils fournissent à l'abonné demandeur une réponse dans des délais rapide

MEDICAL INNUMERACY **innumérisme médical**

MEDICAL PRACTICE DATABASE

Épidémiologie

base (de données) de pratique médicale

* elle permet les croisements de fichiers (*record linkage*), les révisions d'utilisation de traitement, les enquêtes pharmaco-épidémiologiques. Certaines sont maintenues par des mutuelles et des régimes publics d'assurance maladie, d'autres par des organismes privés de gestion de soins à but non lucratif, comme la Kaiser Permanente (É-U)

MEDICAL SCIENCE : THE TRUE KIND *Épistémologie*

science médicale, la vraie

a) *transparente*, sans opacité ni secrets pour le lecteur d'un compte-rendu, sans refuge derrière les secrets industriels ou gouvernementaux;

b) reproductible, *vérifiable*, en dévoilant sa méthodologie et en n'exigeant pas de ressources gigantesques;

c) ouverte à la réfutation, la *critique*, sans censure dans les revues savantes ou professionnelles;

d) respectueuse des lois *statistiques* et de ses conditions d'application;

e) respectueuse des hypothèses *alternatives*;

f) respectueuse des exigences explicatives ou pragmatiques selon les *objectifs*;

g) plus *convaincante* que péremptoire;

h) sans *conflation* dans sa présentation des résultats

MEDICAL SCIENCE VERSUS MEDICAL CARE

evidence-base medical knoweldge versus medical care

médecine scientifique contre médecine soignante

* l'application de l'une à l'autre, aussi appelée pratique d'une médecine scientifique, est un art, déterminé par l'expérience, la connaissance, le talent et l'amour de sa profession de soignant

MEDICAL STATISTICIAN

biostatistician; biomedical statistician

statisticien médical / biomédical; biostatisticien

* les statisticiens médicaux sont tous des biostatisticiens mais l'inverse n'est pas vrai

MEDICAL THINKING MOULDING *Promotion*

« The industry has developed practices that mould medical thinking and priorities³⁵⁷ »

« When we arrive at a situation in which the *mental sets* of clinicians have been *captured* so that it is difficult for them to conceive of alternatives to those being sold to them, there are reasonable grounds to state that such a field is no longer scientific³⁵⁸ »

façonnage de la pensée médicale

« L'industrie a développé des façons de faire qui façonnent la pensée médicale et ses priorités »

³⁵⁷ Graham Dukes. *Lancet* 2002;360 :1682

³⁵⁸ David Healy. *Mania*, p 240

« Les profits pharmaceutiques ne reposent pas sur l'innovation thérapeutique améliorant la santé des patients, mais plutôt sur la capacité de *modeler le savoir médical* pour se créer des niches de marché »³⁵⁹

médicament / spécialité sous surveillance / sous surveillance supplémentaire / sous surveillance intensifiée / sous surveillance renforcée

* par un programme national de pharmacovigilance

MEDICATION OVERUSE HEADACHE

Pharmacovigilance

céphalée par surmédication

* par surmédication antalgique / sur-utilisation d'antalgiques

MEDICATION-RELATED ADVERSE OUTCOME *Pharmacovigilance*

adverse drug reaction; ADR

effet indésirable médicamenteux; EIM

MEDICINAL COMPARATOR – *Essais*

* used in the control group of a pragmatic trial, instead of a placebo. The result is a so-called head to head comparison

médicament de comparaison; comparateur médicamenteux

* utilisé dans le groupe témoin d'un essai à visée pragmatique; par opposition à un comparateur placebo. Le résultat est une comparaison dite face-à-face

Voir aussi STRAW MAN COMPARATOR

MEDICINE RELATED ILLNESS

Pharmacovigilance

iatrogénie / iatrogénèse médicamenteuse ; la maladie médicamenteuse

= l'ensemble des conséquences néfastes sur l'état de santé individuel ou collectif de toute médication prescrite par un professionnel de santé habilité et qui vise à préserver, améliorer ou rétablir la santé

MEDICINES AND HEALTHCARE PRODUCTS REGULATORY AGENCY; MHRA (UK)

Agence nationale du médicament

Agence de contrôle des médicaments et produits de santé (RU)

MEDICINES SAFETY UPDATES

Pharmacovigilance

drug safety updates

mises à jour en pharmacovigilance

MEDTECH ADVERSE EVENTS

Matériorvigilance

serious adverse events linked to medical devices

événements indésirables associés à dispositif médical

MEDWATCH (USA)

Programme étatsunien de pharmacovigilance

= FDA's MedWatch Safety Information and Adverse Event Reporting Program

« The FDA's post-marketing surveillance system is *underused*, *underfunded* and in serious *disarray*. While MedWatch is said to be an important tool for monitoring the effects of medications after limited studies and quick FDA approval, doctors are not *trained* to utilize this as an important aspect of their work. Only 1 to 10 percent of adverse-effects are ever reported...

Reasons doctors cite for not reporting include uncertainty as to whether the drug caused the symptoms, not wanting to look

³⁵⁹ MA Gagnon. *Le Devoir*, Opinion, 4.9.2009

foolish for reporting, and a feeling that they are already too busy (**time is money !**). Because the missing information does not get *shared* and *acted upon* within the medical system, patients end up reporting to one another “underground” via internet message boards and other forums set up to support patients who cannot find help within healthcare systems »³⁶⁰

MedWatch

= programme national de pharmacovigilance géré par la FDA, une partie de l’Agence étatsunienne du médicament

* On y recueille les notifications spontanées (professionnels) et réglementaires (industriels), et émet les informations de sécurité quand bon lui semble...

Malheureusement cette section de la FDA est le parent pauvre de l’agence même si c’est le plus important programme national au monde par le nombre de notifications reçues; comme dans la majorité des agences du médicament dont le financement est lié aux industries qu’elles sont censées surveiller, on ne réagit pas en temps opportun aux signaux importants, on ne tente pas d’analyse de causalité sauf en cas de crise majeure...

il n’y a pas de centres régionaux, on procrastine le retrait de médicaments mortels, on émet des réserves alors qu’il faudrait émettre des restrictions sévères, on se contente de mises en gardes encadrées alors qu’il faudrait retirer du marché; ce qui réjouit les fabricants de produits de santé et protège la réputation du personnel de l’agence qui approuve les nouveaux produits

MEDWATCH ONLINE VOLUNTARY REPORTING FORM 3500³⁶¹ (USA)

Pharmacovigilance - Fiche de notification

fiche Medwatch 3500 de déclaration volontaire en ligne (ÉU)

* désormais mise à disposition du public aux ÉU

MEGA-TRIALS

« Short term trials with large numbers of patients designed to show statistically significant but clinically *spurious* differences should be replaced by trials with fewer patients designed to show *substantial* and *clinically relevant* long-term benefits »³⁶² - “If some benefit has to be proven by statistics, it’s usually *wrong*” - « Large multi-centered trials are *not needed* for drugs that really work »³⁶³- « Very large clinical trials are only helpful for revealing very small, generally *useless* or hardly significant, effects »³⁶⁴
« Trials that need large numbers mean that treatments don’t work »³⁶⁵

“James Lind is conventionally credited with executing the first clinical trial in the modern sense of the term. In 1747, he divided 12 *scurvy-stricken* crewmembers on the British ship *Salisbury* into 6 treatment groups of two sailors each. He treated each group with a different therapy, tried to hold all other potential causes of change to their condition as constant as possible, and observed that the two patients treated with *citrus juice* showed by far the greatest improvement³⁶⁶”, and statistics were not needed to discover the need for vitamin C against scurvy...

* Mega-trials conducted in several foreign countries, including underdeveloped ones, are actually tools of promotion, just like a seeding trial (without control measures) would be: several doctors, few patients per doctor, geographical spread, so that trialists become opinion leaders afterwards. And they are the only way of producing statistical differences when benefit is marginal. If you need a mega trial to prove something, its probably clinical irrelevant

« If a pill works quickly and really well, it doesn’t need a randomized controlled trial at all »³⁶⁷

méga-essais; essais géants

= dont l’effectif est très grand, recrutant des milliers de participants, répartis dans des centaines de lieux de recherche, et dont une partie grandissante est délocalisée en pays émergents où la compétence et surtout l’éthique ne sont pas garantis

* les commanditaires profitent d’échantillons expérimentaux de grande taille pour démontrer de minuscules différences

³⁶⁰ Laurie Oakley. http://davidhealy.org/pharmaceutical-rape-discrimination/?utm_source=feedburner&utm_medium=email&utm_campaign=Feed%3A+DrDavidHealy+%28Dr.+David+Healy%29

³⁶¹ <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/medwatch-online.htm>

³⁶² John GF Cleland. *Lancet* 2007;370:1103

³⁶³ David Healy. *Mania*, page 235

³⁶⁴ Arndt von Hippel

³⁶⁵ David Healy 2013

³⁶⁶ Jim Manzi. http://www.city-journal.org/2010/20_3_social-science.html

³⁶⁷ Joseph Dumit. *Drugs for life*, page 112

statistiques sans importance clinique. Comme les couts de ces méga-essais sont exorbitants, ils ne peuvent, en pratique, être reproduits par des chercheurs indépendants qui voudraient en vérifier la crédibilité ; leur valeur scientifique en est par le fait même affaiblie car *la vraie science est vérifiable*

« Quand on pense disposer d'un médicament miracle, on n'a pas besoin d'une étude de longue durée ni d'une bien grande population de participants³⁶⁸ » - « Quand il existe un très gros effet, une petite étude suffit »³⁶⁹ - « Des essais multicentriques à grande échelle ne sont pas nécessaires pour des médicaments qui sont vraiment efficaces » - « S'il faut 50 000 malades pour mesurer un effet thérapeutique, cet effet est nécessairement microscopique et sans incidence clinique »³⁷⁰

« Les chercheurs cliniques sont souvent tentés d'augmenter leurs tailles échantillonnelles jusqu'à obtenir le rejet tant désiré de leur hypothèse nulle puisque la taille échantionnelle augmente la puissance d'un test statistique... À la limite avec une taille assez grande on peut rejeter toute hypothèse nulle... alors les chercheurs peuvent publier, alimenter leur CV, obtenir des fonds, sauver leur emploi... Tout cela est un problème de l'organisation socio-politique de la recherche médicale³⁷¹ » - Pour l'industrie c'est la recette gagnante pour obtenir une AMM quand une nouveauté n'a pas de supériorité cliniquement signifiante

* L'industrie a particulièrement besoin de méga-essais pour démontrer une supériorité statistique de ses nouveaux produits ou indications, quand cette supériorité est tellement faible qu'elle en est cliniquement insignifiante.

EX. : L'essai dit *Commit* comprenait 1.200 hôpitaux, des centaines d'investigateurs et 45.000 coronariens en phase aiguë traités par clopidogrel (Plavix®) + aspirine, ou par placebo + aspirine, durant une médiane de 15 jours, pour évaluer l'effet sur la mortalité globale...

Le NNT fut de 200 patients traités au Plavix® pour éviter 1 décès, d'où son échec chez 199 des 200 patients de ce type observés en situation expérimentale forcément artificielle et sans tenir compte de l'intervalle de confiance de cette estimation... Le NNT en situation clinique est vraisemblablement plus élevé, d'où découlerait un bénéfice clinique trop faible pour compenser les EIM et le cout du Plavix™, qualifié par certains de 'simple super-aspirine au cout exorbitant avec beaucoup d'ecchymoses'. Et on ignore toujours la mortalité à 3 mois, 6 mois, 1 an dans cette indication

META-ANALYSIS

systematic review with meta-analysis

« Meta-analysis is prone to multiple biases in favour of aspirin, including publication bias, bias due to trial and endpoint selection and bias due to interpretation. Meta-analysis should not be relied on in preference to adequately powered clinical trials »³⁷²

« Discrepancies between meta-analyses and subsequent large randomized, controlled trials. »³⁷³

* there are statistical tests specific to meta-analyses

méta-analyse ; synthèse méthodique avec méta-analyse ; synthèse méta-analytique

= synthèse quantitative de plusieurs essais, avec des méthodes statistiques adaptées, combinant plusieurs essais sélectionnés selon des critères explicites

* pour l'exemple, si un antibiotique réduit le risque relatif de mourir de pneumonie de 25% dans un premier essai, de 20% dans un second essai et de 15% dans un troisième essai, un réviseur pourrait par simple moyenne estimer la réduction relative du risque à 20%. Le méta-analyste ira plus loin, examinera les caractéristiques de chaque essai (précision, co-variables, effectifs, qualité méthodologique, sous-groupes, etc.) ; on dit qu'il pondère ou ajuste les résultats³⁷⁴

* Noter aussi que si une méta-analyse peut donner de la signification statistique à une différence relative et ainsi conforter la validité interne (confiance dans la causalité), elle ne peut pas améliorer la validité externe (pertinence de l'ampleur absolue du bénéfice) si la supériorité minimale cliniquement signifiante n'est jamais atteinte

³⁶⁸ Nortin Hadler, *Patient et Citoyen*, page 37

³⁶⁹ Gilbert Welch et coll. *Le surdiagnostic*, page 29

³⁷⁰ Philippe Even 2013

³⁷¹ Marc Bourdeau, Tonnerre et tremblements, *Statistique et Enseignement*, 2015 ; 6(2) : 81

³⁷² Cleland JGF. *Eur Heart J* 1.8.2013 - doi:10.1093/eurheartj/eh287

³⁷³ LeLorier et al. *NEJM* 1997 ; 337 : 536

³⁷⁴ http://www.internistes.org/IMG/pdf/Comment_faire_une_bonne_meta-analyse_C_Lafuente.pdf

* Une méta-analyse n'est jamais meilleure qu'un essai clinique méthodologiquement réussi si les essais inclus dans l'analyse ne sont pas de qualité

META-ANALYSIS : Statistical Alchemy for the 21st Century – (Article) – Critique de la méta-analyse

Alvan R FEINSTEIN. *J Clin Epidemiol* 1995 ; 48(1) : 71-79

* a severe criticism of the scientific limitations of meta-analysis, comparing some of its features with those of alchemy :

a) a *free lunch*, getting 'something for nothing', hoping to convert existing things [like a $p > 0.05$] into something better [such as a $p < 0.01$]

b) working with heterogeneous data, a kind of *mixed salad*

« Major intellectual and scientific effort should be devoted not to methods of meta-analyzing flawed results but to improving the basic structure and evidence of trials » - « Cui bono : who benefits from what is found in meta-analyses ? Pharmaceutical companies, regulatory agencies and public-policy makers, but not practicing clinicians and patients »

La méta-analyse : Une alchimie statistique pour le 21^e siècle – (Traduction libre)

META-RESEARCH : The Art of Getting it Wrong – (Article)

Critique de la méta-analyse -

IOANNIDIS, John Pa. *Research Synthesis Methods* 2010; 1 : 169

La méta-recherche : L'art de se fourvoyer / de se tromper (Traduction libre du titre de l'article)

* Une synthèse magistrale des faiblesses inhérentes à la méta-analyse, surtout quand elles servent les intérêts des promoteurs de produits de santé, mais aussi ceux des chercheurs carriéristes. Par un des grands méthodologistes de la méta-analyse et des méthodes de la recherche médicale

METRIC

critère (mesurable); mesure; indicateur; chiffre; paramètre (statistique) ; statistique ; valeur dérivée / chiffrée / calculée / quantifiée; critère dérivé / chiffré / calculé / quantifié / de mesure

* peut s'appliquer à d'autres domaines que la santé, par exemple l'évaluation d'un article publié (nombre de visites en ligne, facteur d'impact, etc.)

METRICS

mesures / indicateurs / paramètres / critères

MILITARY HEALTH SYSTEM DATABASE (USA)

base de données du système de santé militaire (É-U)

MINIMAL CLINICALLY IMPORTANT DIFFERENCE ; MCID

Hypothèse nulle – Significance clinique

« The term *MCID* was first described by Jaeschke and colleagues in 1989. Their argument was that although statistically significant changes often occurred during use of instruments that measured change after intervention, in some cases the significant change had little clinical significance. Thus, their operational definition of a minimal clinically important difference was :

The smallest difference in score in the domain of interest which *patients* perceive as beneficial and which would mandate, in the absence of troublesome side effects and excessive cost, a change in the patient's *management* - This definition involved two constructs: (a) a minimal amount of patient reported change and (b) something significant enough to change patient management »³⁷⁵

* In pragmatic trials, the null hypothesis should be abandoned in favor of a MCID hypothesis ; for example if a drug is prescribed long term to prolong life of patients with a chronic condition (like diabetes, hypertension), it should be shown to be significantly superior to placebo by a prespecified number of days per treatment-years rather than superior to 0. If the MCID is a life extension of 3,65 days per treatment-year, it corresponds to an ARR of 1% and a NNT of 100 patient-years...

³⁷⁵ Chad Cook. *J Man Manip Ther* 2008; 16(4): E82 - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2716157/>

If the MCID is an ARR of embolic stroke of 2% per year of treatment with anticoagulation (i.e. 1/50 will avoid a stroke), the drug should be shown to be significantly superior to placebo by this margin. Remember that RRR is insufficient to serve as the sole determinant of MCID

différence minimale cliniquement importante

MINIMAL CONCENTRATION

*Pharmacocinétique*³⁷⁶

through / minimum concentration

concentration minimale / résiduelle / à la vallée; C_{MIN}; C_{THROUGH}

MINIMISATION OF ADRs IN CLINICAL TRIALS

Pharmacovigilance – Éthique de la recherche

minimisation des EIM dans les essais cliniques

« Industry-driven RCTs use several tricks to minimise adverse effects of their drugs :

a) The exclusion of individuals from trials with known health issues likely to be exacerbated by statins or signal susceptibility to statin side effects (such as liver, kidney and muscle disease)

b) The use of a 'run-in' period before the study starts which detects and then excludes individuals who do not tolerate statins

c) The possibility that individuals 'drop out' from the study because of side effects, meaning that the incidence of some side effects can be 'lost' from the data

d) Failure of the study investigators to assess and monitor adverse events such as muscle damage and changes in brain function

e) Failure to properly ascertain or report adverse events »³⁷⁷

MINIMUM LEVEL, AT A *adv*

Pharmacovigilance - Essais

« Drug adverse reactions evaluated at a minimum level »

a minima ; au minimum

« EIM évalués à minima »

MISAPPROPRIATION OF CONTROLLED CLINICAL TRIALS

détournement des essais cliniques contrôlés

« Il y a eu *détournement* partiel des essais cliniques contrôlés à partir du moment où ils ont été conduits presque exclusivement dans les conditions actuelles en Occident : contrôle et gestion du financement par les firmes privées, contrôles de sécurité insuffisants ou controversés par les agences publiques »³⁷⁸

MISCODING

Pharmacovigilance – Éthique de la recherche

« When reports come in from trials or come in spontaneously, companies can split up the coding of an event so that a suicidal reaction to a drug might be coded under anxiety, or agitation, or akathisia, or abnormal thoughts, or depression, or suicidal ideation, or suicidal behaviour, or even nausea. They can be miscoded as happening on placebo in trials when in fact they are linked to active treatment or they can be attributed to another drug the patient is on rather than the company's drug »³⁷⁹

« A key difference of privatisation of trial research lies in what happens with the data. Event sare coded under agreed-upon headings from dictionaries listing side effects [like MeDDRA]... Emotional lability is a coding term that covers suicidality.. and there may be higher rates on Paxil™... but with raw records clinicians could realize there was a statistically significant increase in rates of suicidal acts following treatment with Paxil™ »³⁸⁰

³⁷⁶ Louise Leblanc. <http://www.groupetraduction.ca/documents/Vol22no22011.pdf>

³⁷⁷ <http://www.drbriffa.com/2014/02/07/is-the-editor-of-the-bmj-suffering-from-statin-induced-amnesia/>

³⁷⁸ Othmar Keel, page 129

³⁷⁹ David Healy's blog, 7.8.2013

³⁸⁰ *Pharmageddon*, page 101

« One patient in the UK who took paroxetine reported that 'the electric explosions in my head were triggered off by the movements from left to right of my eyes' ; the ADR record on file with regulators said 'abnormal eye movements' »³⁸¹

codage fautif / défectueux

* À partir d'une observation clinique de pharmacovigilance, on doit coder les événements indésirables dans la base MedDRA utilisée par les agences du médicament et les industries. Le codage fautif représente un moyen pour les fabricants de dissimuler la vraie nature des EIM observés quand ils sont gênants, que ce soit en cours d'essais cliniques ou sur réception des signalement après commercialisation

MISCODING FOR HIDING ADVERSE DRUG REACTIONS

Pharmacovigilance – Codage trompeur – Puissance de détection

« Amongst classical means to *fraud* in clinical research (and also to respond to a paper (Goldacre B. *BMJ* 2014 ; 348 : g2940) rightly lamenting the lack of reliability of clinical research as it is published, one may mention the incredible area for data *manipulation* offered by *coding* : for example and as far as statins are concerned, patent rhabdomyolyses (with CPK > 15 000 U/L transformed into 'enzyme increase', or 'CPK increase', or 'liver/kidney disorder' »³⁸²

codage erroné pour cacher des effets indésirables médicamenteux

MISLEADING COMPARISON

Validité externe – Essais – Comparaison face-à-face

comparaison trompeuse

* par exemple quand un produit expérimental à dose optimale est comparé à une dose sous-optimale d'un produit de référence

MISREPRESENTED EFFECTS

Essais – Éthique de la recherche

= effets reported according to an analysis that was not pre-specified, according to plan, or deviates frankly from that plan³⁸³

* 60 to 70% of efficacy effects and 70 to 95% of adverse effects are *misrepresented* in randomized trials³⁸⁴

effets faussement présentés / rapportés

MISSING CRITICAL INFORMATION

Pharmacovigilance

important missing information

= Critical gaps in knowledge for specific safety issues or populations that use the marketed product³⁸⁵

données manquantes importantes

MISSING DATA

Essais – Ajustement statistique

« No methods to address *missing data* can definitively eliminate or adjust for potential selection bias in a randomised trial with substantial losses after randomisation when those losses differ substantially between the randomised groups »³⁸⁶ ... or when reasons for dropping out differ substantially between groups

données manquantes

MIXED LIVER INJURY

Hépatovigilance

* characterised by an ALT/AP ratio between 2 and 5

lésion / atteinte hépatique mixte

* spécificité utile dans un rapport périodique actualisé de pharmacovigilance

³⁸¹ Lexchin J. *CMAJ* 2006 ; 174(2) : 191

³⁸² Marc Girard, 2014

³⁸³ Ioannidis JPA, 2010

³⁸⁴ Ioannidis JPA, 2010

³⁸⁵ Barton Cobert quoting EMA terminology, at <http://www.sentrx.com/2013/10/terminology-signals-potential-signals-risks-identified-risks-and-potential-risks/>

³⁸⁶ Ioannidis et al. *Lancet* 2014 ; 383 : 166

MIXED TREATMENT COMPARISON; MTC

« Assessment of *added therapeutic benefit* will often need to be based on indirect comparisons and to plan for it. MTCs are a family of study designs indirectly comparing two treatments by using existing data from two or more RCTs that have compared each of the treatments with a common comparator (for example, placebo). A key requirement for successful MTCs is common end point definitions across RCTs. However, clinical trial sponsors often select what they measure in isolation from other trials, making it impossible to directly compare their results [a recurring problem with meta-analyses].³⁸⁷»

comparaison par maillage

VOIR aussi NETWORKING META-ANALYSIS

MODE

Statistiques

mode nm

= valeur la plus souvent observée, la plus fréquente dans une distribution de fréquence

* à distinguer de la *moyenne* et de la *médiane*

MODEST EFFECT

= euphemism for 'no effect' or 'no clinically significant' effect, used by regulators, promoters, authors, editors, marketers and communicators of all sorts in drug evaluation literature and promotion

See CLINICAL INSIGNIFICANCE

effet modeste

= euphémisme pour cliniquement insignifiant

MODIFIED INTENTION TO TREAT ANALYSIS

Essais -

analyse par intention de traiter modifiée

MORBIDITY AND MORTALITY FIGURES

Épidémiologie

morbidity and mortality data / statistics

chiffres de morbidité et de mortalité

MORTALITY RATES VERSUS SURVIVAL RATES

Statistiques – Dépistages

= All cause mortality rates are based on numbers of total deaths registered in a country in a year divided by the size of the corresponding population

« *Specific mortality rates* define the number of people who die of a certain cause in a year divided by the total number of people. For instance, the mortality rate for people with lung cancer in the United States is 53.4 per 100,000 people...

Survival rates are something else entirely. They calculate the percentage of people with a disease who are still alive a set amount of time after diagnosis. The 5-year survival rate for people with lung cancer in the US is 15.6%...

But here's the thing. You can only decrease the mortality rate by preventing death, or curing the disease. That's really it. That's a cure or a life extension, and both are unequivocally good. Survival rate, however, can be increased by preventing death, curing the disease, or *making the diagnosis earlier* »³⁸⁸

« *Survival rates* are another source of confusion for doctors, not to mention journalists, politicians and patients. These are not, as you might assume, simply the opposite of *mortality rates* - the proportion of the general population who die from a disease. They describe the health outcomes of people who have been diagnosed with a disease, over a period of time - often 5 years from the point of diagnosis. They don't tell us about whether patients die from the disease afterwards »³⁸⁹

taux de survie contre taux de mortalité

³⁸⁷ Eichler et al. *Nature*, 11.4.2019 - <https://www.nature.com/articles/d41573-019-00068-x>

³⁸⁸ <http://theincidentaleconomist.com/wordpress/survival-rates-are-not-the-same-as-mortality-rates/>

³⁸⁹ <http://www.bbc.com/news/magazine-28166019>

MORTALITY RECORD

fichier de décès

MORTALITY REGISTRY

Épidémiologie

fichier de mortalité

MULTI-CENTERED TRIAL

essai multicentrique; essai multi-sites / multi-centres

MULTICENTEREDNESS OF TRIALS

multicentrisme des essais

MULTIPLE COMPARISONS NEED A CORRECTION

* p adjustment for multiple comparisons is statistically sound and its absence does not inspire confidence in the (ghosted or not-ghosted) authors' understanding of statistics. The p values - due to the large number of tests conducted - should be adjusted for :

- (a) multiple *outcomes*, single or combined ; secondary endpoints ; recombination of composite endpoints, even when prespecified (if done after looking at the results, it is plainly cheating)
- (b) sequential monitoring, *repeated* tests over time, even when prespecified in the protocol (if done after looking at the results, it is plainly cheating)
- (c) multiple *subgroup* comparisons, even when prespecified in the protocol (if done after looking at the results, it is plainly cheating)

« The Bonferroni correction factor is one, albeit very conservative, among strategies to make the *alpha* level more conservative in the light of multiple statistical tests; for example, if the chosen *alpha* level for the main endpoint is $p = 0.01$, then it should be divided by the number of tests, requiring a $p < 0.002$ whenever 5 comparisons are made... When many independent tests are performed, the probability of a correct conclusion drops drastically »³⁹⁰

les comparaisons multiples / les analyses statistiques multiples doivent être corrigées

* les exemples foisonnent. Les comparaisons statistiques multiples découlent de la multiplication des analyses et si elles ne sont pas prévues dans le protocole et décidées après avoir vu les résultats, la manipulation devient une tricherie, comme choisir les numéros de billets d'une loterie après le tirage. Il y a trois sortes :

- a) formation de sous-*groupes* de patients,
- b) multiplication des *critères* de jugement primaires et secondaires, leur regroupement en critère combiné,
- c) répétition des analyses dans le *temps*.

Un ajustement statistique est requis, le seuil du p doit être réduit pour être valide. L'absence de cet ajustement statistique n'inspire pas confiance dans la rigueur statistique des auteurs et relève d'un 'trituration Procrustéen des données'³⁹¹. Quand les répétitions sont annoncés dans le protocole, elles sont sujettes à l'ajustement statistique ; les effectuer après avoir vu les résultats, c'est tricher, quels que soient leurs niveaux de signification

« Dans un essai contrôlé randomisé l'analyse du critère principal d'évaluation pour l'ensemble de la population incluse permet des conclusions statistiques (i.e. explicatives) et pertinentes cliniquement (i.e. pragmatiques). Les analyses par sous-groupes ou sur des critères secondaires ne sont qu'exploratoires »³⁹²

« Si vous faites deux tests en essayant d'avoir un petit p inférieur à 5%, vous avez 9,8% de chance d'y arriver ; si vous en faites

³⁹⁰ James L Mills. *NEJM* 1993 ; 329(16) : 1196

³⁹¹ James L Mills. *NEJM* 1993 ; 329(16) : 1196

³⁹² Jean-François Bergmann. *Prescrire* 2006 ; 26(275) : 635

cinq, vous avez 22,6%... avec 10 tests vous avez 40%... avec 50 tests vous avez 92,3%. La formule est celle de la fonction binomiale.³⁹³ »

MULTIPLE LAB EXAMS AND FALSE POSITIVES

Statistiques - Surdiagnostic

multiplications des examens biologiques et faux positifs

« Pour 2 examens, le risque de trouver un résultat faussement positif ($p < 0.05$) est d'environ 10%; si on pratique 10 examens il devient d'environ 40% »³⁹⁴

MULTIPLE OUTCOME MEASURES BIAS

multifarious outcomes bias ; Lernean Hydra bias³⁹⁵

biais de critères d'évaluation multiples

N-OF-ONE TRIAL

n-of-1 trial; one-person trial

= repeated crossover study conducted in a single patient – preferably in a random sequence and single- or double-blind - for determining an individual treatment benefit or harm

= each patient serves as his or her own control, thus allowing a randomized, multiple-crossover, blinded comparison of active treatment and placebo

* What is randomized is the sequence, for example in a four-sequence trial, it could be *drug-placebo-placebo-drug*, or *placebo-drug-placebo-drug*, and so on

« N-of-1 clinical trials, in which the principles of large randomized trials are applied to treatment choices for a single patient, are also relevant to medication discontinuation. However, these trials are generally used to compare efficacy rather than to assess whether a therapy is needed at all. N-of-1 trials are also hampered by practical costs and complexity (a well-controlled N-of-1 trial may require the assistance of a pharmacist to ensure double-blinding, can take time and can be expensive) »³⁹⁶

* in pharmacovigilance, intentional dechallenge followed by intentional rechallenge, although not randomized and unblinded, may be considered as a form of N-of-1 trial and, depending on the extent to which alternatives explanations for an ADR can be ruled out, may provide substantial evidence for or against causality of a suspect drug

essai de taille un / à effectif unique / en simple sujet

* utilisé rarement en pratique médicale pour évaluer la causalité d'un EIM ou encore celle d'un évènement désirable inattendu. On alterne le produit suspect avec son placebo, utilisant un modèle de chassé-croisé avec séquence assignée au hasard; le simple insu est de mise et le double insu est préférable. N'étant pas remboursé, il demeure rarissime

« Les auteurs ont réalisé chez un patient ayant un mutisme akinétique un essai en double aveugle contre placebo consistant en l'administration durant 2 séquences de 5 jours espacées de 9 jours, de zolpidem ou de placebo. Les performances motrices et de langage se sont progressivement améliorées pendant les 5 jours d'administration du zolpidem »³⁹⁷

NATIONAL ADR REPORTING RATE

national adverse drug reaction reporting rate

* to take population sizes into account, rates are presented as the number of reports per million inhabitants

taux national de notifications / de signalements de pharmacovigilance

= nombre de notifications reçues par un programme national de pharmacovigilance, exprimé par million d'habitants et par année

³⁹³ Alexis Clapin, *Enquêtes médicales*, 2018, page 91

³⁹⁴ *Prescrire* 2009 ; 29(304) : 84

³⁹⁵ Contopoulos-loannidis et al. *Pharmacogenet Genomics* 2006 ; 16 : 705

³⁹⁶ GC Alexander et al. *CMAJ* 2006 ; 174(8) : 1083 – DOI 10.1503/cmaj.050837 at

<http://www.cmaj.ca/content/174/8/1083.full>

³⁹⁷ *Prescrire* 2008; 28(301): 831, citant Brefel-Courbon C et coll. *Fundamental Clin Pharmacol* 2008 : 22(suppl 1) : 57

* Selon la base de données mondiales *VigiBase* maintenue par l'OMS à Uppsala en Suède, pour la période 2011-2015, Singapour est 1^{er} avec 3.837 rapports par million d'habitants, la Corée du Sud avec 2.399 rapports, la Nouvelle-Zélande avec 1.119 rapport. La Suisse est 6^e avec 882, la France est 7^e avec 872 et l'Australie 10^e avec 748 rapports par million d'habitants³⁹⁸

* Par contre, vu les différences de populations, les contributions nationales aux plus de 12 millions de notifications contenues dans *VigiBase*, sont comme suit en 2015 : 57% des É-U (1.178.536 rapports), 11% de la Corée du Sud, 8% de la Chine et 3% de l'Italie. R-U, IN, JA, FR, DE, et NL ont contribué 2% chacun en 2015³⁹⁹

NATIONAL PHARMACOVIGILANCE CENTERS ; NPVC

« Organisations recognised by governments to represent their country in the WHO Programme (usually the drug regulatory agency). A single, governmentally recognized centre (or integrated system) within a country with the clinical and scientific expertise to collect, collate, analyse and give advice on all information related to drug safety » according to UMC/WHO⁴⁰⁰

centre national de pharmacovigilance

* fait partie d'une Agence nationale du médicament comme la FDA (É.-U.), l'Ansm (FR), l'Ema (CE), etc. Quelques pays ont aussi des *Centre régionaux de pharmacovigilance* reliés au Centre national

NATIONAL SAFETY FOLLOW-UP

Pharmacovigilance

suivi national de pharmacovigilance

NATURAL FREQUENCY

Épidémiologie

baseline / population frequency; frequency in control group

fréquence naturelle / de base

= fréquence d'une maladie, d'un problème de santé, dans la population ou dans un groupe témoin

* Elle est essentielle à connaître pour convertir une différence relative de risque en une différence absolue de risque et pour calculer le NNT ou encore le NNH

* À titre d'exemple la plus récente évaluation (2006-2007) de la fréquence naturelle des AVC gravidiques (durant la grossesse et surtout à la fin en situation pré et post natale) est une étude d'observation selon laquelle le taux d'AVC prénatals est de 0,22 par 1 000 accouchements, soit 1 AVC par 4 545 grossesses, tandis que la fréquence en postpartum est identique⁴⁰¹...

Pour rappel la bromocriptine (Parlodel™), utilisée pour inhiber la lactation, augmente la fréquence des AVC, et il a fallu l'intervention du groupe de défense des consommateurs HRG-PC animé par Sidney Wolfe, pour pousser la FDA et le promoteur à retirer cette indication

NEGATIVE DECHALLENGE (De-)

Pharmacovigilance – Critère d'imputation

= continued presence of an adverse experience after withdrawal of the suspect product ;⁴⁰² valid inasmuch as the adverse event is reversible and the half-life of the suspect drug is not extremely long. For example, corneal 'catspaw' deposits under amiodarone (Cordarone™) will not disappear after dechallenge since they are permanent ; osteonecrosis of the jaw under a bisphosphonate (alendronate, etc.) will not disappear after dechallenge since the half-life can be counted in years...

déchallenge négatif (Dé-)

NEGATIVE PRECHALLENGE (Pre-)

Pharmacovigilance – Critère d'imputation

= personal history of previous exposure to suspect drug without occurrence of ADR under scrutiny

préchallenge négatif; Pré-; exposition préalable négative

³⁹⁸ Therese Lundin. *Uppsala Reports* 72, April 2016, page 15 - <http://www.who-umc.org/graphics/34744.pdf?platform=hootsuite>

³⁹⁹ Ibidem

⁴⁰⁰ <http://www.who-umc.org/graphics/27400.pdf>

⁴⁰¹ <http://stroke.ahajournals.org/content/early/2011/07/28/STROKEAHA.110.610592.abstract>

⁴⁰² FDA, 2012

NEGATIVE PREDICTIVE VALUE

Statistique

valeur prédictive négative; pourcentage de négatifs fiables / de vrais négatifs

= probabilité d'absence de la maladie en cas de résultat négatif⁴⁰³, probabilité d'être indemne de la maladie en cas de résultat négatif⁴⁰⁴

* se dit du résultat d'un examen; pour une mammographie c'est la probabilité de ne pas avoir de cancer du sein quand la mammographie est normale⁴⁰⁵

NEGATIVE RECHALLENGE; Re-

Pharmacovigilance – Critère d'imputation

= Failure of the product, when reintroduced, to produce signs or symptoms similar to those observed when the suspect product was previously introduced⁴⁰⁶

réintroduction négative; rechallenge négatif

NEGATIVE SIDE EFFECT

Pharmacovigilance

1. undesirable side effect / adverse reaction -

* redundant expression, used mostly in lay language

effet indésirable négatif

N.d.T. : locution tautologique

2. *Mise au point*

negative lateral effect

= unintended, undesirable, adverse effect from the stimulation of untargeted drug receptors

* for example, sildenafil (Viagra™) was being initially developed as an antihypertensive product but, when it was found to cause erection as a *negative lateral effect* in trial subjects, the promoter developed it instead as a *positive lateral effect*, turning it into a blockbuster anti-erectile dysfunction product

effet latéral négatif

NEONATAL ABSTINENCE SYNDROME

Néonatalogie – Syndrome de sevrage

= a withdrawal syndrome in newborns, due to maternal opiate use and placental transfer⁴⁰⁷

* two people are involved in the ADR report; some pharmacovigilance programs require two separate reports, one for the mother and one for the newborn, while others lump both persons in the same report

syndrome d'abstinence / de sevrage néonatal

= syndrome de sevrage du nouveau-né dû à l'usage maternel d'opiacés (héroïne, méthadone, codéine...)

* fait partie de la catégorie *EIM par un tiers*

* cette forme d'addiction passive, par voie / transfert placentaire, fait partie des EIM par personne interposée, par un tiers. Elle augmente les frais hospitaliers en néonatalogie et est répandue surtout dans les milieux défavorisés

NEONATAL PHARMACOVIGILANCE

Pharmacovigilance appliquée

néonatalogie

NEPHROGENIC SYSTEMIC FIBROSIS

Pharmacovigilance

⁴⁰³ *Prescrire*. 2011 ; 31(333) : 545

⁴⁰⁴ *Prescrire* 2008 ; 28(298) : 633

⁴⁰⁵ *Prescrire*. 2006 ;26(271) : 306

⁴⁰⁶ FDA, 2012

⁴⁰⁷ SW Patrick et al. *JAMA* 2012

nephrogenic fibrosing dermopathy

fibrose néphrogénique systémique; dermopathie fibrosante néphrogénique *désuet*

NESTED CASE-CONTROL STUDY

Épidémiologie

étude cas-témoins emboîtés⁴⁰⁸

NET BENEFIT

Analyse d'une intervention

= benefit minus harm

bénéfice net

= les bienfaits moins les torts ; les effets désirables moins les effets indésirables

NETWORKING META-ANALYSIS

= a novel methodological approach that integrates direct and indirect evidence from randomised controlled studies, to re-examine the comparative efficacy⁴⁰⁹

méta-analyse par maillage

* fondée sur un *maillage des données*⁴¹⁰ pour permettre les comparaisons indirectes, i.e. entre les interventions A et C quand celles-ci n'ont pas été comparées directement mais quand A a été comparé à B, et B comparé à C

VOIR aussi MIXED TREATMENT COMPARISON

NEW CASE OF AN ADR

Pharmacovigilance

nouvelle observation d'un EIM

NEW SIGNAL

Pharmacovigilance

= recently discovered⁴¹¹

nouveau signal

NNH ; NUMBER NEEDED TO HARM ONE *Paramètre pragmatique*

number needed to treat to harm one (NNTH⁴¹²) ; number needed to treat to be harmed

= a metric looking at the number of patients who receive a treatment that would be associated with a harm in one patient

* both the baseline risk and the relative risk increase (RRI) of an ADR are needed to calculate the *absolute risk increase* (ARI)

NNH emprunt accepté

= nombre de sujets à traiter ou exposer pour en léser un, pour induire un EIM

= 1 / augmentation du risque absolue (d'un événement indésirable) = ARA/1

* si un EIM survient chez 1% des patients exposés au produit suspect, le NNH = 1/0,01 = 100

NNH / NNT RATIO *Statistiques*

« In the JUPITER trial of rosuvastatin (Crestor®) the annualized NNH to develop a new diabetes was 333 person-years and the annualized NNT to delay one infarction or stroke for one year was 250 person-years, for a low ratio of 1.3⁴¹³»

* In the above example, the utility of postponing one CV event per year of treatment must be weighed against the nuisance of becoming diabetic

rapport NNH / NNT

* Si un critère d'efficacité est de gravité égale à celle d'un critère de toxicité, ce rapport devrait être nettement plus grand que l'unité pour justifier l'indication, toutes choses égales d'ailleurs. Par exemple si un anti-aggrégant plaquettaire évite 1 mort

⁴⁰⁸ TermiumPlus (CA)

⁴⁰⁹ Barth et al. <http://www.plosmedicine.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pmed.1001454>

⁴¹⁰ Traduction Sylvie Vandaele

⁴¹¹ Barton Cobert 2013, quoting EMA=adopted CIOMS definitions, at <http://www.sentrx.com/2013/10/terminology-signals-potential-signals-risks-identified-risks-and-potential-risks/>

⁴¹² Bjerre & LeLorier. *BMJ* 2000; 320(7233): 503

⁴¹³ Adapté de : A Lopez & JM Wright. *DBT of Navarre* (ES) 2010;18(5):63-74

cardiaque par 100 années-patients et provoque 1 hémorragie mortelle par 300 années-patients, pour un NNT de 100 et un NNH de 300, alors le rapport est assez élevé à 3/1, ce qui peut aider le prescripteur et le patients à décider d'utiliser l'anticoagulant

* Autre exemple, dans l'essai dit *Horizon* portant sur un critère morphométrique radiologique de fractures de fragilisation et sur l'effet du bisphosphonate zolédronate⁴¹⁴, le NNT est de 294 années-patients pour éviter une fracture de la hanche et le NNH est de 387 années-patients pour occasionner une fibrillation auriculaire, pour un rapport de NNH / NNT de 1,3/1 - En découlent deux types d'information:

(a) les 293 patients exposés une année n'en tirent pas le bénéfice escompté, et cela constitue un fort argument contre la pertinence du produit dans cette indication

(b) l'effet indésirable suspecté est presque aussi fréquent que le bénéfice escompté; par contre si l'on mettait en balance la gravité d'une fracture de la hanche et celle de l'arythmie cardiaque (pour le bénéfice de la discussion seulement), le ratio de 1,3 constituerait un argument faible et il conviendrait d'effectuer une pondération, opération nécessaire quand la gravité des critères est hétérogène

* Autre exemples :

a) Un NNT de 10 patients-année pour éviter une maladie grave et un NNH de 50 patients-année pour causer un EIM de même gravité donnent un rapport de 5 et l'on peut dire que les bienfaits dépassent par une marge raisonnable les méfaits

b) Un NNT de 50 patients-années pour éviter une maladie grave et un NNH de 50 patients-année pour un EIM de gravité équivalente mènent à un rapport de 1 et on peut dire qu'il serait déraisonnable de prescrire en s'appuyant sur ce fait, considérant (a) les couts et (b) le fait qu'on doit exiger une *marge* raisonnable, telle que au moins 2, voire 3, où le traitement aurait 2-3 fois plus d'avantages que de désavantages de poids égaux

NNH EXAMPLE

« At 1 year, the incidence of Diabetic Macular Edema was 1.3% among 3 227 thiazolidinedione users and 0.2% in 100 140 nonusers respectively (odds ratio, 5.7) »⁴¹⁵ Since $1.3\% - 0.2\% = 1.1\%$, and $100 / 1.1 = 91$, it means that in diabetics exposed to a gliitazone, the NNH for macular edema in the retina is 91 patient-years of exposure to treatment and 90 will avoid this ADR

exemple de NNH

* chez des ados traité un an par orlistat (Xenical™) pour maigrir, l'incidence des fractures fut de 6% et celle des témoins sous placebo fut de 2,8%, une augmentation absolue du risque fracturaire de +3,2 par cent personnes-année, équivalente à un NNH de 31 personnes-année [puisque $1 / 0,032 = 31$]. La monographie recommande un supplément de vitamines liposolubles car ce produit, dit de société, réduit l'absorption des graisses⁴¹⁶

NNT AND ADJUSTMENT FOR BASELINE RISK

Statistique – Analyse critique

NNT et ajustement en fonction du risque de base

* Prenons pour exemple une réduction relative de 25% (RR = 0,75 sous traitement) et un risque de base de 4% par année chez les patients inclus dans un essai clinique fiable; la réduction du risque absolu est de 1% (puisque $4\% \times 0,75 = 3\%$, et que $4\% - 3\% = 1\%$). Le NNT est de 100, l'inverse de la réduction du risque absolu, chez ce patient *expérimental*

* Si un patient vu en cabinet est 2 fois plus malade et présente 2 fois plus de risque annuel (8%) que le patient étudié dans l'essai en question, le risque sous traitement sera de 6% (puisque $8\% \times 0,75 = 6\%$) et la réduction absolue attendue sera de 2% (puisque $8\% - 6\% = 2\%$) et le NNT = 50 ($100\% / 2\% = 50$). Il faut donc *diviser* le NNT par 2 quand le patient est 2 fois plus à risque que celui de l'étude qui sert de base aux recommandations

* À l'inverse si ce patient vu au bureau a présente 2 fois moins de risque annuel, il faut *multiplier* le NNT par 2. Car le risque de base est alors de 2% et non de 4%, la réduction relative de 25% sous traitement abaisse le risque absolu à 1,5% et la réduction absolue est de 0,5%. D'où un NNT = 200 patients-année

⁴¹⁴ Hadler, *Rethinking Aging*, page 122

⁴¹⁵ Idris I et al. <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleID=1182550>

⁴¹⁶ *Rev Prescrire* 2006 ; 26(273) : 446

NNT AND QUALITY OF LIFE YEARS GAINS

« NNT was inversely correlated with QALY gains ($P < .001$); this relationship was affected by quality of life and life-expectancy gains of treatment. The NNT is a moderately accurate predictor of treatments that provide *large health benefits* (area under ROC 0.74–0.81). For ruling *out* therapies with low QALY gains (threshold <0.125 to <0.5 QALYs), an NNT <15 had a sensitivity of 82% to 100%. For ruling *in* therapies with high QALY gains (threshold >0.125 to >0.5 QALYs), an NNT <5 had a specificity of 77%.

Using NNT thresholds of <5 to rule in and >15 to rule out therapies with large QALY gains may provide general guidance regarding the magnitude of health benefit.⁴¹⁷ »

NNT et gains en années ajustées en fonction de la qualité

* Connaît-on une médication préventive au long cours qui atteint un NNT annualisé aussi bas que 15 ? Selon ces chercheurs, perd en validité prédictive des gains en QALY quand il dépasse 15...

NNT LEAGUE TABLE

tableau de classement des NNT

* Aspirine : 120 pour éviter un accident CV en 6 ans mais un NNH de 73 pour les hémorragies⁴¹⁸ - 147 pour éviter un cancer en 5 ans⁴¹⁹

* Statinisation intensive comparée à une posologie modérée: 155 années-patients pour retarder un événement CV et un NNH de 498 pour provoquer un nouveau diabète type 2⁴²⁰

NNT TRESHOLDS

Analyse critique

Number Needed to Treat thresholds

« When is a NNT small enough to justify treatment ? » - « An NNT of 200 is likely irreproducible and clinically irrelevant ... An NNT of 50 is barely compelling »⁴²¹

seuils de NNT

seuils du Nombre de sujets à traiter (pour que l'un d'entre eux en bénéficie)

* Quand le critère d'évaluation d'un traitement est dichotomique (succès/échec) on peut calculer le NNT pour aider le soignant à prendre une décision thérapeutique

* Les NNT sont obtenus en situations expérimentales forcément artificielles. Compte tenu des nombreux biais que comporte tout essai clinique, biais affectant les validités internes et externes, et notamment quand cet essai est sponsorisé par le promoteur du produit, les NNT en situation clinique sont vraisemblablement plus élevés, ce serait être **irréaliste ou de mauvaise foi** pour dire le contraire...

On peut raisonnablement assumer qu'il faudrait les majorer de 50% (1,5x), de 100% (2x) pour s'en inspirer avant de prescrire quand on tient compte des biais qui grèvent trop souvent les essais cliniques commandités. Ainsi un NNT *expérimental* de 50 pourrait se traduire par un NNT *clinique* de 75, voire de 100. On pourrait parler de nombre *corrigé* de sujets à traiter ou nombre de sujets à traiter en pratique *clinique* ou NNTc

* Dans certaines situations cliniques où le bénéfice clinique exprimé en QALY (années de vie ajustées pour la qualité) est grand, un NNT de ≤ 5 rendrait l'indication impérative tandis qu'un NNT de ≥ 15 l'écarterait⁴²²

* En pharmaco-prévention, Hadler croit qu'un NNT expérimental de 200 est irreproductible et cliniquement négligeable, tandis qu'un NNT de 50 est à peine convaincant.⁴²³ **C'est toute la communauté clinique qui devrait s'intéresser à cette question et la poser dans différents contextes**

⁴¹⁷ Chong et al. [Journal of Clinical Epidemiology 59 \(2006\) 224–233](#)

⁴¹⁸ <https://www.prescriber.org.uk/?s=aspirin>

⁴¹⁹ <https://www.prescriber.org.uk/2010/12/aspirin-for-cancer-prevention/>

⁴²⁰ Preiss et al. *JAMA* 2011; 305(24): 2556-2564

⁴²¹ Hadler, *Rethinking Aging*, page 86

⁴²² Chong et al. *J Clin Epidemiol* 2006; 59:224-233

⁴²³ Hadler, *Rethinking Aging*, page 86

NO HARM INCIDENT

Erreurs médicales - Pharmacovigilance - Matériovigilance
incident sans préjudice

NO-OBSERVED ADVERSE EFFECT LEVEL; NOAEL

Toxicité pré-clinique – Mise au point
dose sans effet nocif observé

NOMINAL DATA

Statistiques
données nominatives

NOMINAL REDUCTION

* as opposed to *statistically significant* reduction or *clinically significant* reduction
réduction nominale
= réduction non significative statistiquement ou cliniquement

NOMINAL SCALE

Statistiques
See also ORDINAL SCALE and INTERVAL SCALE
échelle nominale
= basée sur une catégorisation qualitative, genre hémorragie / thrombose / embolie

NOMINALLY SIGNIFICANT RESULT

Méta-analyse
« When effect-sizes are small, meta-analyses have a comparative power advantage over single studies to show a nominally significant result⁴²⁴»
* euphemism for non-significant statistically or clinically
resultat nominalement / symboliquement significatif
* les méta-analyses financées par les promoteurs ne visent trop souvent qu'à atteindre un seuil de signification statistique non atteint dans les essais individuels de leurs produits qu'ils veulent commercialiser (validité interne), même si l'ampleur de l'effet est modeste, négligeable, minime, futile, autrement dit cliniquement non signifiant (invalidité externe)

NON-COMPARATIVE TRIAL

Design
essai non comparatif

NON-COMPLIANCE IN CLINICAL TRIALS

Essais
* The three forms that non- or poor-compliance of participants may take are :

- a) poor *adherence* to drug-taking, such as missing doses, taking less than prescribed, up to stopping treatment with experimental or placebo product, but still coming in for planned outcome measurements
- b) missing *measurements* of one, several or all endpoints specified in protocol, such as not submitting to blood samples, planned x-rays, filling of diary, etc.

c) loss to *follow-up*, after a participant abandons the trial altogether for any reason, cannot be reached or refuses to give information, is too sick to continue or is dead

non-observance durant les essais cliniques

* En situation expérimentale l'abandon du traitement dans le groupe 'traitement' peut refléter une toxicité ou une inefficacité et l'analyse statistique doit tenir compte de cette possibilité
* La non-observance ou la mal-observance des participants peut prendre la forme :

⁴²⁴ Ioannidis JPA. *Res Syn Meth* 2010; 1: 169

- a) d'une *exposition* - au produit expérimental ou au placebo – non conforme au protocole
- b) de *mesures* manquantes des critères d'évaluation prévus au protocole
- c) de *perte de vue*, par abandon volontaire (ne supporte plus les contraintes ou les EIM ou l'échec), ou non volontaire comme la maladie, le décès, un déménagement, mettant fin et à l'*exposition* et aux *mesures* prévues

NON-INFERIORITY : STATISTICAL ASPECT

Statistique

non-infériorité : l'aspect statistique

= La borne *supérieure* de l'intervalle de confiance de la différence absolue entre deux traitements doit être inférieure au seuil (δ/δ en jargon statistique) de non-infériorité⁴²⁵

* Noter que dans les essais de *supériorité*, la borne *inférieure* de la différence absolue entre deux traitements doit être plus grande que le zéro utilisé avec raison comme seuil (δ/δ) dans les essais à visée explicative mais utilisé le plus souvent à tort dans les essais à visée pragmatique où il est grand temps d'imposer l'utilisation d'une *différence cliniquement significative / pertinente*

NON-INFERIORITY MARGIN

Statistique - Essais

seuil / marge de non-infériorité

* utilisé dans les essais de non-infériorité; il devrait aussi être utilisé dans l'interprétation pragmatique (validité externe) des essais de supériorité au lieu d'utiliser l'hypothèse nulle

NON-INFERIORITY TRIAL

Essais

* aims to show that one treatment is not significantly worse than another treatment

essai de non-infériorité⁴²⁶

« Non-inferiority trial on primary outcome »

« Active control trials, which are not intended to show superiority of the test drug, but to show that the new treatment is not inferior to an unacceptable extent, were once called *equivalence* trials, but this is a misnomer »⁴²⁷ - « Exclusive reliance on the *analyze-as-randomized* approach that is standard for conventional [pragmatic] *superiority trials* may produce misleading results in non-inferiority trials »⁴²⁸

essai de non-infériorité

= visant à établir qu'un traitement (expérimenté) n'est pas inférieur à un autre (de référence)

« Essai de non infériorité sur le critère principal »

« Appelés aussi par abus de langage *essais d'équivalence* car d'un point de vue statistique ils correspondent à une situation dite unilatérale, à distinguer de l'*équivalence vraie* comme dans la *bioéquivalence* des critères pharmacocinétiques des produits génériques...

De plus en plus fréquents dans l'évaluation cliniques des nouveaux traitements... Plus que les essais habituels, ils soulèvent de nombreux problèmes méthodologiques et éthiques... dont un seuil de non-infériorité choisi a priori, de façon arbitraire et subjective par les concepteurs de l'essai [qui sont aussi les fabricants du produit comparé]»⁴²⁹

NON-INFERIORITY TRIAL ETHICS

éthique des essais de non-infériorité

« Non-infériorité = non-progrès ... Les efforts de milliers de patients (participants) ne font pas avancer la médecine d'un iota.

⁴²⁵ *Prescrire* 2006 26(271) : 249

⁴²⁶ Ben Ewald, 2013 at <http://www.australianprescriber.com/magazine/36/5/170/3#sthash.bvBLbwQy.dpuf>

⁴²⁷ <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM202140.pdf>

⁴²⁸ Mulla et al. *JAMA* 2012; 308(24): 2605

⁴²⁹ *Prescrire* 2006 ; 26(271) : 249

C'était prévu, mais qui les en avaient informés clairement ? »⁴³⁰

NON-INFERIORITY TRIAL OBJECTIVE

Essais

« What non-inferiority trials seek to show is that any difference between the two treatments is *small enough* to allow a conclusion that the new drug has at least some effect or, in many cases, an effect that is *not too much smaller* than the active control »⁴³¹

objectif d'un essai de non-infériorité

= démontrer que si un produit expérimental est inférieur à un traitement de référence, cette infériorité est admissible, tolérable d'un point de vue *pragmatique*

NON-MEDICINAL COMPARATOR

Essais

non-drug comparator

comparateur non médicamenteux

NON-PARAMETRIC TESTS

Statistique

« Nonparametric tests don't make assumptions about the distribution of the variables that are being assessed. These tests often compare the *ranks* of the observations or the *medians* across groups. Nonparametric statistics are often preferred to parametric tests when the sample size is small and the data are skewed or contain outliers. Wilcoxon rank sum test is an example»

tests non paramétriques

* Le test de la somme des rangs de Wilcoxon est un exemple, recommandé pour les études de petite taille

NOTIFIABILITY

Pharmacovigilance – Règlementation

= regulatory obligation of reporting an ADR to a drug agency

notifiabilité

= l'obligation réglementaire de signaler un EIM à une agence du médicament

NUMBER NEEDED TO BENEFIT

Statistiques

NNTB *obsolete*

Voir NUMBER NEEDED TO TREAT

NUMBER NEEDED TO HARM (NNH)

Pharmacovigilance

TN : NNTH is obsolete, as well as NNTHO for 'number needed to harm one'. First coined by Montreal pharmacoepidemiologist Jacques Leloirier,⁴³² and spread in 2000 by the McMaster University Evidence-Based Medicine team⁴³³

= reciprocal of the absolute risk increase of an adverse event

See also NNH EXAMPLES

« *Number Needed to Harm* is the number requiring treatment before one patient is harmed. In many clinical situations, it is pretty much unknown. Try asking your doctors for the NNT and NNH of treatments you receive. They probably won't know »⁴³⁴

* A publicly funded meta-analysis shows that relative risk is useful for extrapolating the NNH (reciprocal of the absolute risk increase) to a population with a different baseline risk :

⁴³⁰ *Prescrire* 2008 ; 28(299) : 645

⁴³¹ <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM202140.pdf>

⁴³² Bjerre LM, LeLorier L. *BMJ* 2000; 320: 503

⁴³³ Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-based medicine: how to practise and teach EBM. 2nd ed. Edinburgh UK: Churchill Livingstone; 2000

⁴³⁴ Andrew Gunn. <http://www.onlineopinion.com.au/view.asp?article=9349&page=0>

« Varenicline (Champix™) increased the risk of adverse CV events in the participants of 14 clinical trials, despite the fact that these trials typically excluded patients with known heart disease. The authors apply the weighted relative risk of 1.72 (+72%) to a patient with known heart disease, and they estimate an **NNH of 28** for patients with heart disease who take varenicline (95% CI, 13 - 213) »⁴³⁵

nombre de sujets à traiter (en moyenne) pour que survienne un événement indésirable; NNH emprunt accepté

= réciproque de la fréquence d'un événement défavorable divisée par le nombre de sujets traités. Voici deux exemples :

* noter que l'on devrait toujours accompagner le NNH d'un intervalle de confiance

a) si le risque absolu de myopathie est de 2% plus élevé chez des patients statinisés durant une année, ce qui équivaut à une augmentation du risque absolu de 0,02 ou 2% (1/50) et le **NNH est de 50** personnes-année

b) si le risque absolu d'hémorragie est de 1% plus élevé chez des patients sous warfarine durant 1 an, cela équivaut à un **NNH annualisé de 100** puisque l'augmentation du risque absolu est de 0,01 ou 1%

* Le NNH est notamment très utile à connaître en médecine préventive et en santé publique, mais lamentablement sous-utilisé dans les publications d'essais cliniques, notamment quand ils sont sponsorisés

* Si le traitement ou le suivi est au long cours, il convient d'ajouter la durée puisque la normalisation à un an permet de comparer plusieurs études impliquant des durées différentes de traitement, à condition évidemment que l'effet indésirable soit constant au fil des ans

NUMBER NEEDED TO HARM (NNH) : EXPERIMENTAL OR CLINICAL ?

Analyse critique

* In a population-based cohort observational study involving residents ≥ 66 years in Ontario (CA) with atrial fibrillation who started taking warfarin between 1997 and 2008, we defined a major hemorrhage as any visit to hospital for hemorrhage. The rate of hemorrhage was 3.8% per person-year (NNH = **26 patient-years**)...

These rates are considerably higher than the rate ranges of 1% to 3% (NNH_e ranging from 100 to 33, about **50 patient-years**) reported in RCTs of warfarin therapy⁴³⁶

* In the above example, the experimental NNH (NNH_e) needed to be halved to obtain the clinical NNH (NNH_c) since the experimental NNH is about 50 and the clinical NNH is 26. As a rule of thumb, it may also be applied to most RCT results

* Note that the opposite is true for calculating the expected clinical NNT (NNT_c) : the experimental NNT (NNT_e) may be doubled as a rule of thumb since most trials are (unfortunately) biased in favor of the tested product

* The fact that 50 to 75% of harm outcomes are *inadequately or not reported* in clinical studies, and consequently in their systematic reviews,⁴³⁷ is a strong argument for reducing the NNH_e by a factor inspired by clinical judgment and critical analysis, to obtain an approximate NNH_c. From the BMJ paper by Saini et al., it would be reasonable to reduce the NNH_e by a factor of 2 to 3 to obtain the predicted NNH_c

nombre à traiter pour en léser un : expérimental ou clinique ?

NUMBER NEEDED TO MAIM

Voir NUMBER NEEDED TO HARM (NNH)

NUMBER NEEDED TO TREAT ; NNT

Statistique – Validité externe

number needed to benefit; NNTB *obsolète*

* Introduced in the 1980s by Laupacis et al. of the McMaster University evidence-based medicine group⁴³⁸ and spread by the same group⁴³⁹

⁴³⁵ Singh S et al. *CMAJ* 2011; 183(12): 1359

⁴³⁶ <http://www.cmaj.ca/content/early/2012/11/26/cmaj.121218.full.pdf>

⁴³⁷ Saini et al. *BMJ* 2014; 349: g6501

⁴³⁸ Laupacis A et al. *N Engl J Med* 1988; 318: 1728

⁴³⁹ Cook RJ & Sackett DL. *BMJ* 1995; 310: 452

= reciprocal of the absolute risk reduction (ARR) observed in a sample of treated of patients : $NNT = 1/ARR$
= number of patients who must be treated in order to prevent one adverse event

« The NNT is calculated as the *reciprocal* of the ARR and commonly defined as how many patients must undergo a therapy to prevent one adverse outcome ... offers clinicians a simpler [than relative risk reduction or odds ratio], more intuitive and yet more accurate method of understanding the *magnitude* of health benefit associated with a treatment...

For chronic conditions it measures the *postponement* [prevention] of an adverse outcome over a time period and should be expressed as 'the average number of patients who must undergo a therapy over a specified time period to observe one less adverse event at the end of the time period »⁴⁴⁰

« The greater chance of benefit, statistically represented by a low NNT, is concentrated among those patients with the highest level of risk⁴⁴¹», assuming that the relative risk reduction is constant across different populations of patients

« How many people must be **screened, tested, biopsied, treated, disturbed in order to gain a single health benefit?** »⁴⁴²

« Incidentally, the NNT for regular exercise to prevent a heart attack is perhaps **about 3**. In other words, compared with high-tech drugs, exercise is vastly more effective at preventing heart attacks and is almost certainly less harmful. Preventive measures, for instance drugs to reduce high blood pressure or high cholesterol, often have disappointing **NNTs of > 100** in all but the very highest risk groups....

Highly effective treatments, for instance antibiotics for lab-ascertained susceptible infections, sometimes show **NNTs under two** »⁴⁴³ - « With topical NSAIDs, the **NNT is 4** for a 50% reduction in pain for acute musculoskeletal injury »⁴⁴⁴

* When lower-risk patients are given a drug, many more must be treated for one patient to benefit – thus a higher NNT. A high NNT has implications if the drug is expensive and competes for scarce resources. Because more are now exposed, the number of ADRs increases and the benefit-to-harm ratio worsens – thus a lower NNH⁴⁴⁵

nombre (qu'il est) nécessaire de traiter ou NNT; nombre de sujets à traiter (NST)

= nombre à traiter pour retarder, éviter, épargner la survenue d'un événement indésirable ou provoquer la survenue d'un effet désirable; nombre de patients qu'il faut traiter pour éviter un cas de maladie⁴⁴⁶

* Normalisé sur une base annuelle quand le traitement est au long cours. Obtenu algébriquement par la réciproque/l'inverse de la *réduction du risque absolu* ou RRA : $NNT = 1/RRA$ ⁴⁴⁷

* On doit inclure l'intervalle de confiance, obtenu par l'inverse des bornes supérieures et inférieures de la différence absolue⁴⁴⁸

* Cet indicateur est issu d'une *soustraction* pour obtenir la différence en risque absolu entre deux groupes, suivie d'une division pour obtenir la *réciproque* de la différence absolue du risque. Il permet la comparaison *pragmatique* d'un critère d'évaluation entre deux groupes

* Si le traitement ou le suivi sont à long terme, et si l'effet bénéfique présumé est raisonnablement constant au fil des ans, il convient d'ajouter la durée; la normalisation à un an permet les comparaisons entre deux options thérapeutiques

* Par exemple, si la mort est un critère d'évaluation et que 1 décès survient chez 9% des sujets traités un an et chez 10% des sujets témoins, cela équivaut à une réduction du risque absolu (RRA) de 1% (0,01) par an, et le NNT est de 100 personnes-année (1 / 0,01)

⁴⁴⁰ Chong et al. *J Clin Epidemiol* 2006 ; 59 : 224

⁴⁴¹ Brody H & Light DW...

⁴⁴² Arndt von Hippel

⁴⁴³ Andrew Gunn. <http://www.onlineopinion.com.au/view.asp?article=9349&page=2>

⁴⁴⁴ Alberta CFP # 159 Tools for practice

⁴⁴⁵ Brody & Light, op. cit.

⁴⁴⁶ *Prescrire* 2008 ; 28(298) : 638

⁴⁴⁷ *Prescrire* 2014 ; 34(371) : 644

⁴⁴⁸ Altman. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1114210/>

* On pourrait aussi avancer que si l'on distribue une année de survie auprès des 100 traités, chacun d'eux bénéficie *virtuellement* d'une prolongation moyenne de 3,65 jours (88 heures, puisque $365 / 100 = 3,65$)

NUMBER NEEDED TO TREAT : CARDIAC MASSAGE AS AN EXAMPLE

exemple de nombre de sujets à traiter : le massage cardiaque en exemple

* Vous êtes témoin d'une personne qui s'écroule en arrêt cardio-respiratoire. Vous vous demandez si cela vaut le coup de commencer immédiatement la réanimation par massage cardiaque externe tout en demandant à quelqu'un d'appeler les secouristes réanimateurs. Une étude d'observation a permis de trouver une réponse à cette question : le **NNT moyen est de 33...** et 32 fois ce sera sans bénéfice durable...

En effet, 2% des victimes adultes sont vivantes et sans séquelle 30 jours après une syncope sans réanimation initiale par un témoin, contre 5% pour celles qui ont bénéficié d'un massage cardiaque débuté immédiatement par un simple passant; la différence en risque absolu est de 3%, le taux d'échec ($100\% - 3\%$) est 97% et le NNT ($100\% / 3\%$) est 33⁴⁴⁹

NUMBER NEEDED TO TREAT : EXPERIMENTAL OR CLINICAL?

Statistique

NNT_{exp} or NNT_{clin} ?

* NNT_{exp} is the NNT observed and calculated under necessarily artificial experimental conditions, e.g. during controlled clinical trials, and it cannot be extrapolated as is to daily medical practice; especially considering the narrow selection criteria of participants, sometimes followed by an even more selective run-in period, and considering also the possibility of off-label prescribing often promoted by manufacturers with the help of KOLs and ghoswritten papers

NNT_{clin} is the NNT reasonably and sensibly extrapolated to the clinical setting... To anyone familiar with the involuntary (and sometimes intended) biases inherent to drug trials, thus weakening both their internal and external validity, doubling the NNT_{exp} to obtain the NNT_{clin} does not appear as an unreasonable proposition even if it remains arbitrary...

Clinical trials may overestimate the frequency of a drug benefit because of patient selection, exclusion of older patients or comorbid conditions or potential drug interactions, under-representation of women, manipulation of statistics, non-reporting of losses to followup, unblinding of allocation, selection bias created by patients' willingness to enter in a trial, passive or active run-in periods before randomization, etc. Both the RRRs and the ARR are expectedly lower in daily practice

« What is effective at an individual level under ideal circumstances may not work when scaled up to the population level »⁴⁵⁰ or applied to daily medical practice

« Extrapolating the data from partial statistical lives in clinical trials doesn't work in the complex lives of real patients »⁴⁵¹

« Clinical trials are designed to answer questions about whether something works (efficacy), but usually are poorly suited to answer questions about how well something works on usual patients seen in clinical practice (effectiveness). Numerous studies have shown that the *effect sizes reported* in clinical trials are *rarely achieved in practice*, raising concerns that more generalizable results are needed to better inform real-world clinical decisions »⁴⁵²

* NNT_{exp} is to trial *efficacy* what NNT_{clin} is to field *effectiveness*

« Clinical signifiante is an important concept because a clinical trial can show superiority of a drug to placebo in a way that is statistically, but not clinically significant ... Efficacy measured in clinical trials does not necessarily translate into effectiveness in clinical practice »⁴⁵³

* NNT_{exp} in a clinical trial cannot realistically translate into real world NNT_{clin} since trial participants are voluntary, therefore self-selected, and are selected a second time by the clinical investigator for characteristics that render them less likely to respond favorably to the study drugs, and often a third time by a run-in period that is part of the trial design.

⁴⁴⁹ Rev Prescrire 2008 ; 28(300) :769 citant SOS-KANTO Lancet 2007 ; 369 : 920

⁴⁵⁰ Jørgensen et al. *BMJ* 2014;348:g3617 - doi: 10.1136/bmj.g3617

⁴⁵¹ Derelle (Dee) Mangin, 13.6.2014 - <http://wp.risk.org/too-many-drugs/>

⁴⁵² Monica Safford. *JAMA* 2014; 311(22): 2275 - doi:10.1001/jama.2014.4313

⁴⁵³ Turner & Rosenthal. *BMJ* 2008. 336: 516

* Sackett has proposed such an adjustment, but based specifically on the baseline risk of his patients compared with the baseline risk of the trial subjects. His patient-adjusted NNT is the experimental NNT over the relative baseline risk of his patient. For example, if a patient has a baseline outcome risk that is one half (0.5) of the trial participants' risk, then the patient-adjusted $NNT = NNT_{exp} / 0.5$ or $NNT_{exp} \times 2$. Its' a form of *rational up/down adjustment*

« Drugs are frequently being taken by patients on the basis of data on surrogate outcome measures, which are just numbers and rating scales, rather than things that really matter to patients. When things that matter to patients are finally measured, on average the treatment effect estimate was **nearly twice as high in the trials** using surrogate outcomes than in the trials using final patient relevant outcomes »⁴⁵⁴

« The *benefit* of statins found in clinical *trials* may be *exaggerated* because prerandomisation screening procedures include monitoring for compliance with therapy, which led to adherence rates in 5 of the landmark clinical trials included in the CTT meta-analysis of 70-94%. In community based studies of drug use, at least 50% of patients discontinue statin therapy within one year, and adherence to statin therapy for primary prevention in people over 65 was only 25% after 2 years »⁴⁵⁵

« The NNT's and NNH's (and usefulness of the drug) are obviously not an intrinsic property of the drug but are massively dependent on how patients are *selected* for treatment. With appropriate selection (i.e treating less than a 1/20th of the number of patients targeted by some guidelines) the drugs might well be useful, and probably are...

We don't actually know what NNTs are in most actual patients subjected to treatment -- because less than 20% of patients who receive these drugs would have been eligible for inclusion in the randomized trials used to gain registration for drugs »⁴⁵⁶

nombre (qu'il est) nécessaire de traiter : expérimental ou clinique? NNT_{exp} ou NNT_{clin} ?

N.d.t. NNT_{exp} et NNT_{clin} sont deux néologismes proposés dans le présent ouvrage

* le NNT expérimental ou NNT_{exp} , observé durant un essai clinique strictement contrôlé, fonction de l'*efficacité* observée en situation forcément artificielle, ne peut vraisemblablement pas être le même en pratique courante, en situation réelle de soins, il n'est pas transposable tel quel au contexte clinique où l'*effectivité* est invariablement moindre...

Notamment en vertu des étroits critères de sélection des participants, sélection parfois suivie d'une période de qualification encore plus sélective, diminuant la validité externe...

On peut raisonnablement – même si arbitrairement - le corriger en le doublant pour compenser les faiblesses de la validité externe de l'essai en question. C'est ne question de gros bon sens...

Pour quiconque est familier avec les biais involontaires (et surtout voulus) inhérents aux essais cliniques utilisés pour l'AMM, affaiblissant ainsi leurs validités interne et externe, le fait de doubler le NNT_{exp} pour obtenir le NNT_{clin} ne semble pas représenter une proposition déraisonnable et est souvent impérative pour compenser les manipulations

* Quand on divulguera à un patient le NNT_{clin} d'un éventuel traitement préventif, il pourra fort bien choisir de ne pas se faire médicamenter à vie, et ce sera tout à son avantage

« De nombreux praticiens l'ont constaté : les traitements sont souvent moins efficaces et moins bien tolérés chez leurs patients que dans les publications d'essais cliniques dont les patients choisis, en nombre limité, sont non représentatifs et particulièrement bien suivis et observants, etc. »⁴⁵⁷

NUMBER NEEDED TO TREAT : HOW LARGE IS TOO LARGE?

Critère d'efficacité – NNT seuil

⁴⁵⁴ Dee Mangin 13.6.2014, <http://wp.rxisk.org/too-many-drugs/>

⁴⁵⁵ <http://www.bmj.com/content/347/bmj.f6123>

⁴⁵⁶ Aubrey Blumsohn, 2014

⁴⁵⁷ *Prescrire* 2009 ; 29(314) : 935

« Let's say I have to treat more than 50 people [ARR = 2% and NNT = 50] in the hope of doing something important for one. Do you believe that's an effective treatment? Nearly all of us involved in biostatistics will tell you that such an outcome is barely measurable and not likely to reproduce. I would argue that **an NNT = 50 [ARR = 2%] is ephemeral**; it is too small a health effect to measure reliably. I would countenance a debate as to setting the cutoff at less than NNT = 50 for hard outcomes...

Here is a partial list of treatments [and tests] that would not even qualify at this level of effectiveness based on scientific trials designed to test their efficacy :⁴⁵⁸

- a) *Statin* therapy to reduce cholesterol [a surrogate] and thereby save lives
 - b) Newer *antidepressants* for situational depression
 - c) Arthroscopy for [osteoarthritic] knee pain
 - d) Any surgery for backache

 - e) *PSA* screening and radical prostatectomy to save lives
 - f) Screening *mammography* to save lives
 - g) Many a cancer treatment to save lives

 - h) Many of the new drugs touted as 'breakthroughs'
 - i) Drugs for decreased *bone density* [a surrogate] »
- nombre de sujets à traiter : quand est-ce qu'il est trop grand ?**

NUMBER NEEDED TO TREAT AND LIFE EXTENSION

Critère d'évaluation

NNT et prolongation de la vie / de la durée de vie

* Retarder la mort c'est prolonger l'espérance de vie. La mortalité toute cause est le critère le plus fiable et le plus pertinent en pharmaco-prévention. En lecture pragmatique c'est la réduction absolue du risque qui s'impose et sa réciproque est le NNT...

Or, pour rendre le NNT plus convivial, on peut extrapoler sans mentir que si le NNT annualisé est de 100, un seul patient en profite et les 99 autres n'en profitent pas, et que *en moyenne* la prolongation de la vie sera de un an (365 jours) pour 1 personne et de 0 jours pour les 99 autres. Mais on peut donc aussi déduire que *en moyenne* chaque patient traité 1 an verra sa vie prolongée de 365 jours / 100, soit de 3,65 jours...

À 1000 \$ par année (par exemple le coût d'une statine générique + la part du pharmacien + quelques visites au médecin + quelques analyses de labo) pour prolonger de 3,65 jours, il en coûte 274\$ pour vivre un jour de plus et pour vivre 1 an de plus il en coûterait 365 000\$. Il est toutefois difficile de quantifier l'effet nocebo du diagnostic

Si le NNT = 300 années-patients, le traitement ajoute 1,22 jour (29 hres) de vie au patient traité un an

Si le NNT = 200 années-patients, cela ajoute 1,8 jours (43 heures) de vie au patient traité un an

Si le NNT = 50 années-patients, le traitement d'une année ajoute 6,35 jours à la vie (152 heures)

N'oublions pas que le fardeau de la preuve repose sur les épaules du promoteur, et qu'il n'est même pas tenu compte dans ces calculs de l'intervalle de confiance de ces NNT ; c'est la borne inférieure qu'il faudrait utiliser si on veut atteindre 95% de confiance dans notre interprétation. L'intervalle de confiance varie selon chaque étude car il est fonction du nombre de décès survenus dans le groupe traité et dans le groupe placebo et non de l'effectif des participants.

Rappelons aussi que les NNT observés en conditions expérimentales reflètent l'efficacité (*efficacy*) alors que les NNT que l'on observera sur le terrain clinique reflètent l'effectivité (*effectiveness*) et seront vraisemblablement et sensément plus élevés, peut-être de 50% (1,5x), souvent de 100% (2x) car, entre autres sources de biais, la *validité externe* des essais de plusieurs produits préventifs est affaiblie par la haute sélection des patients durant le recrutement et la période de qualification (*run-in period*).

Rappelons-le haut et fort, les NNT_{cliniques} sont immanquablement plus grands que les NNT_{expérimentaux}. C'est une forme

⁴⁵⁸ Nortin Hadler. *Worried Sick*, page 219

d'ajustement rationnel.

Soulignons enfin que si le traitement préventif se fait après 70 ans, et que l'on prévoit statiniser durant 10 ans, l'objectif de vouloir prolonger la vie est un pari, car après 80 ans la moindre prolongation de la vie pourrait bien équivaloir à pousser le patient dans les bras de la démence, du cancer, de l'invalidité locomotrice, de la pauvreté, de l'isolement, de la dépendance en institution (souvent minable) et au final, d'une qualité de vie négative

NUMBER NEEDED TO TREAT OF ONE; NNT = 1

« Having a dislocated shoulder popped back into place or a kidney stone removed »⁴⁵⁹ is an example of an NNT of almost 1 since the relief is immediate in virtually all cases. So is morphine for intense pain, removing a painful tooth, activated charcoal as an antidote to strychnine, diphtheria antitoxin against its choking membranes, citrus vitamin C against scurvy, appendicectomy for appendicitis, vitamin B12 against pernicious anemia, cauterization of a wart, insulin in type 1 diabetes...

NNT de 1

= nombre qu'il est nécessaire de traiter pour qu'un patient en bénéficie

NUMBER NEEDLESSLY TREATED

Statistique

= 1 – ARR

= 1 – [1 / NNT]

= complement of the absolute risk reduction or ARR

TN : the acronym NNT should not be used to avoid confusion with Number Needed to Treat, of which it is the complement

nombre de (patients) traités inutilement

* si la réduction du risque absolu est de 1%, 1 – 1% = 99%

* de même, si le NNT = 100, alors 1 – 1/100 = 99%

NURSE INVESTIGATOR

Essais

infirmière de recherche

NURSE REPORTING

Pharmacovigilance

notification / déclaration infirmière; signalement infirmier

OBSERVATIONAL STUDY

Épidémiologie

étude d'observation / observationnelle

* où l'on observe les personnes sans intervenir dans leur comportement ou dans leur exposition à un médicament, à une intervention, à un risque environnemental. S'oppose à l'essai, l'étude expérimentale, où le chercheur décide de l'assignation des personnes à l'une ou l'autre intervention à visée sanitaire

* Le chercheur ne modifie pas la prise en charge ni le comportement personnel habituel. L'observateur intervient quand même car il peut questionner, prélever, examiner par imagerie, exiger un suivi post-étude

OBSERVER BLINDED STUDY

Essais

* A form of double-blinding where the therapists (caregivers) - but not the measurers of endpoints (laboratory staff, interviewers) - know the treatment allocation codes

étude à double insu observationnel

* Une forme de double insu où l'équipe chargée des mesures (laborantins, interviewers) pour évaluer les traitements en ignore les codes d'assignation, mais où l'équipe chargée d'administrer ces traitements les connaissent. Normalement le double insu désigne une assignation à l'insu du patient et de l'équipe médicale, celle-ci comprenant des chargés des soins, et des chargés des mesures des critères d'évaluation

⁴⁵⁹ David Healy. *Pharmageddon*, page 66

ODDS

Statistique

= Probability of an occurrence p divided by the probability of its non-occurrence $(1 - p)$

cote

* par exemple, si $p = 0,05$ et $1-p = 0,95$, alors $0,05 / 0,95 = 1 / 19$ ou 5,3%

ODDS RATIO; OR

Statistiques

estimated relative risk

= Ratio of the *Odds* in a given population and the *Odds* in another population

= traditional epidemiologic expression of the relative likelihood of an outcome, the odds ratio is the ratio of the odds of two outcomes ; often used as an approximation of relative risk in case-control studies, and also a valid measure of treatment effect in randomized trials ; has become a favored statistic for pooling data across trial in the form of meta-analyses... Unfortunately it is insensitive to differences in the *magnitude* of risk and its clinical usefulness suffers accordingly⁴⁶⁰

« If the outcome of a RCT is dichotomous, the treatment effect can be expressed by several effect estimates, e.g. the risk difference, the risk ratio (RR), the odds ratio (OR), and the hazard ratio (HR) which is used for time-to-event data. The OR is commonly interpreted as a RR. As long as the incidence of the outcome is not too high, e.g. below 10% [2%, 5% 20% according to some experts], the OR is a good *approximation* of the RR...

However, if the incidence is high, the OR can substantially overestimate the RR. In addition, the further away the OR is from 1, the larger the overestimation »⁴⁶¹

rapport de cotes; RC; risque relatif approché / estimé / approximatif; ratio d'incidence approché

N.d.T. Bien que l'expression *rapport de(s) cotes* soit correcte en mathématique et dans ses applications au turf et à l'imputation bayésienne, on préfère la locution *risque relatif approché* proposée par Jammal en 1988⁴⁶² dans le contexte de l'épidémiologie. Les auteurs en France empruntent souvent la version anglaise Odds Ratio ou son abréviation OR

* Le rapport de cotes est une approximation du risque relatif sous certaines conditions. Sa valeur s'approche en effet du risque relatif si l'incidence évaluée est faible, <10%, et si sa valeur ne s'éloigne pas considérablement de 1. – Par exemple si le rapport de cotes est élevé tel $25 / 75 = 33\% = 0,33$ - donc supérieur à 0,20 ou 20% - le risque relatif est surestimé puisqu'il n'est que de $25 / 100$ ou 0,25. Par contre si le rapport de cotes est $2 / 98$ ou 0,021, il est très proche du risque relatif de $2 / 100$ ou 0,02

* Lorsque l'incidence d'un événement est inconnue – études cas-témoins par exemple – le calcul du risque relatif n'est pas adéquat mais celui du rapport de cotes est utile⁴⁶³ - À noter que le calcul du NNT est alors impossible car les risques absolus (incidences) ne sont pas connus dans une étude cas-témoins - À titre d'exemple, le *risque relatif approché* de mort subite sous neuroleptique à visée antipsychotique est de 5, celui du domperidone est de 3,8⁴⁶⁴

« C'est le rapport (quotient) entre la cote d'exposition chez les cas (sujets malades ou décédés, par exemple) et chez les témoins (sujets non malades ou vivants, par exemple). Le rapport des cotes est l'estimation du risque relatif utilisée dans un type d'étude (cas/témoins) où il est impossible de calculer directement le risque relatif...

C'est une bonne estimation du risque relatif dans les cas où la maladie est rare. Ainsi, si les résultats d'un essai sont que la probabilité de décès dans le groupe témoin est de 25 % et que la probabilité de décès dans le groupe expérimental est de 10 %, le rapport des cotes de survie serait $0,10 \div (1,0 - 0,10) \div (0,25 \div (1,0 - 0,25)) = 0,33...$ Synonyme : risque relatif approché / estimé »⁴⁶⁵

⁴⁶⁰ Laupacis et al. *NEJM* 1998

⁴⁶¹ <http://clinicaltrials.ploshubs.org/article/info:doi/10.1371/journal.pone.0021248#pone-0021248-t001>

⁴⁶² Jammal et coll. *Dictionnaire d'épidémiologie*, St-Hyacinthe (QC) : Edisem ; 1988, page 125

⁴⁶³ *Rev Prescrire* 2007 ; 27(288) : 784

⁴⁶⁴ *Prescrire*. 2006; 26(274): 508

⁴⁶⁵ <http://htaglossary.net/rapport+des+cotes+%28n.m.%29>

OFF-PATENT DRUG
médicament hors-brevet

OFFLINE : WHAT IS MEDICINE'S 5 SIGMA ? – (Article)

Médecine factuelle

Richard Horton. *Lancet* 2015; 385 :1380 (Éditorial)

[http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(15\)60696-1.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(15)60696-1.pdf)

« One of the most sensitive issues in science today: the idea that something has gone fundamentally wrong with one of our greatest human creations. The case against science is straightforward: much of the scientific literature, perhaps half, may simply be untrue. Afflicted by studies with *small* sample sizes, *tiny* effects, *invalid* exploratory analyses, and *flagrant* COI, together with an obsession for pursuing fashionable trends of dubious importance, science has taken a turn towards darkness...

The apparent endemicity of bad research behaviour is alarming. In their quest for telling a compelling story, scientists too often sculpt data to fit their preferred theory of the world [or tha of the sponsoring corporation !]. Or they retrofit hypotheses to fit their data. Our love of “significance” pollutes the literature with many a statistical fairy-tale. Can bad scientific practices be fixed? Part of the problem is that no-one is incentivised to be right. Instead, scientists are incentivised to be productive and innovative...

Those who have the power to act seem to think somebody else should act first. The good news is that science is beginning to take some of its worst failings very seriously. The bad news is that nobody is ready to take the first step to clean up the system »

Entre nous : En recherche biomédicale, quel est le 5 sigma ? – (Traduction libre du titre de l'article)

« L'argument contre la science est simple : une grande partie de la littérature scientifique, peut-être *la moitié*, est tout simplement *fausse*. Contenant des études avec de petits échantillons, aux effets minuscules, aux analyses exploratoires invalides, et avec des conflits d'intérêts évidents, avec l'obsession de suivre des tendances à la mode d'importance douteuse, la science a pris un virage vers l'obscurantisme. En pratique 'de mauvaises méthodes donnent des résultats » (Traduction Hervé Maisonneuve)⁴⁶⁶

ON LINE ADR REPORTING FORM

Pharmacovigilance

formulaire en ligne de déclaration d'EIM

ON-OFF SURVEY

Épidémiologie

enquête pendant et après

= où chaque sujet est étudié pendant le traitement puis après son arrêt. C'est une variante d'étude observationnelle, applicable sur des données primaires (dossiers-patients) ou secondaires (base de données médicales, hospitalières, pharmaceutiques)

ONGOING SIGNAL

Pharmacovigilance

= known for some time and which is being worked-up, tracked, undergoing evaluation⁴⁶⁷

signal en cours d'évaluation

OPEN SCIENCE OR GUIDELINES BY AUTHORITIES ?

« Instead of a scientific community collaborating *openly* and debating *critically* on *publicly* available data, there emerge *authorities* who pronounce on what can and cannot be considered to be the case; committees will be set up to ensure that only *authorized* ideas and procedures can be entertained, taught, and accredited. And what is authorized will be those ideas and procedures which further the interests of the controlling powers », ⁴⁶⁸ the medico-industrial complex

science ouverte ou directives par les autorités ?

⁴⁶⁶ www.h2mw.eu

⁴⁶⁷ Barton Cobert 2013, quoting EMA=adopted CIOMS definitions, at <http://www.sentrx.com/2013/10/terminology-signals-potential-signals-risks-identified-risks-and-potential-risks/>

⁴⁶⁸ David Small, 2007

OPEN-LABEL TRIAL

Essais

unblinded / open trial

essai au su / ouvert *emprunt / en clair / sans insu / non aveugle emprunt / libre*

= étude menée sans dissimulation de l'assignation des participants; l'équipe de recherche et les patients connaissent l'assignation des traitements comparés

OPPORTUNITY SAMPLE

Épidémiologie - Essai

échantillon de commodité / de convenance / d'opportunité *anglicisme*

ORAL CONTRACEPTIVE FAILURE

Pharmacovigilance – Ineffectivité comme effet indésirable

échec de contraception orale

* l'échec de l'efficacité attendue est généralement classé parmi les bénéfiques, mais certains auteurs le classent parmi les EIM lorsque l'efficacité attendue est facile à détecter et son absence rapidement observable

ORDINAL SCALE

Statistique

ranking scale

Voir aussi DICHOTOMOUS SCALE - INTERVAL SCALE - NOMINAL SCALE

échelle ordinale

= où les résultats sont catégorisés en classes ordonnées

* Ainsi la tension artérielle peut être catégorisée en (a) moins de 140 mmHg, (b) 140-160 mmHg, (c) plus de 160 mmHg, transformant une échelle d'intervalle en une échelle ordinale, moins précise

« En psychiatrie on a tendance à considérer à l'excès comme des *échelles d'intervalle* des échelles qui ne sont que des *échelles ordinales*⁴⁶⁹»

ORDINARY PATIENTS

Validité externe

= unselected patients ; as opposed to narrowly selected trial participants

patients tout-venant

* plus étroite est la sélection des participants à un essai et moins celui-ci est valide s'il est à visée pragmatique, car les conclusions ne peuvent s'appliquer qu'à des patients similaires jusqu'à preuve du contraire et le fardeau de la preuve repose sur les épaules du chercheur clinique...

Par exemple une phase de qualification dite aussi de préinclusion (run-in period) pour épurer des mal-observants et des intolérants, des trop malades ou pas assez malades, des trop jeunes ou trop vieux, des porteurs de comorbidités ou des polymédicamentés, des trop bons répondeurs au placebo ; ce sont tous des éléments qui réduisent la pertinence clinique, la validité externe

Voir aussi RUN-IN PERIOD

ORPHAN ADVERSE DRUG REACTION

Pharmacovigilance

orphan ADR

= reported once or twice, sometimes convincingly, but not confirmed, not observed after millions of exposed patients, and not predictable from the pharmacologic and the toxicologic profile of the suspect product. It could result from rare idiosyncrasic reactions in patients with genetic predispositions

effet indésirable médicamenteux dit orphelin; EIM dit orphelin

⁴⁶⁹ E Corruble. *Thérapie* 2005;60(5):485-90

OS : DEAD JAW SYNDROME

Pharmacovigilance

osteonecrosis of the jaw

ostéonécrose maxillaire

* notamment par les diphosphonates

OSTEOPOROSIS AND OSTEOPENIA

Médicalisation – Surdiagnostic – Critère de substitution

ostéoporose et ostéopénie

* La limite pour la densité osseuse est de $-2,5$ écarts types (standard deviations) de la 'normale' d'une population du même sexe âgée de 30 à 40 ans, pour 'diagnostiquer' l'*ostéoporose*, et de -1 à $-2,5$ pour 'diagnostiquer' l'*ostéopénie* (dite aussi préostéoporose)

OUTCOME

résultat; issue; aboutissement; évolution; critère

OUTCOME (1)

In a patient

= clinical course

See also COURSE

« The outcome of her drug induced hepatitis was fatal – The outcome was fatal despite corrective treatment of the ADR – A bad outcome »

évolution; issue; résultat

= changement dans le niveau de santé, dans la sévérité d'une maladie

« L'issue de cette hépatite médicamenteuse fut fatale – L'évolution de la patiente fut fatale malgré le traitement correcteur de l'effet indésirable – Une évolution défavorable »

OUTCOME (2)

Outcome measure

outcome (of interest); endpoint; dependent variable

= endpoint measured to evaluate clinical course or changes in surrogate markers; *variable measured* at a specific time point to assess the efficacy or harm of an intervention

See also DEPENDENT VARIABLE

critère d'évaluation / d'efficacité / de jugement / de comparaison / d'intérêt; variable dépendante / d'intérêt; indicateur; norme d'évaluation

N.d.T. *measure des résultats* doit être évité, on ne mesure pas un résultat car celui-ci provient de la mesure d'un critère d'évaluation

= *variable mesurée* à un temps donné pour évaluer l'efficacité ou l'effet indésirable d'une intervention; variable *déterminée*, mesurée sur une échelle, à un temps donné, dans un but descriptif ou comparatif lors d'une étude, pour évaluer les effets d'une intervention, d'une variable *déterminante*. Une variable est une valeur qui varie de façon qualitative, semi-quantitative (ordinaire) ou quantitative et que l'on peut mesurer

= un fait, c.a.d. niveau ou changement de niveau d'une variable mesurable, sur lequel on se base pour évaluer une intervention; passer de fibrillation à sinusal (rythme cardiaque) est un changement qualitatif (échelle binaire/dichotomique), de 2^e à 10^e est un changement de rang (échelle ordinaire), de 80 à 100 kg de poids est un changement quantitatif (échelle continue)

« Les événements, quand ils sont retenus pour évaluer les résultats d'un essai, deviennent des *critères de jugement*. La différence entre les deux? L'événement n'est qu'un fait. Le critère de jugement est un fait sur lequel on s'appuie pour apprécier les résultats d'un essai » selon *Pharmaterm* 2004; 15(1)

OUTCOME ASSESSOR

Essais - Mesures

évaluateur (des critères de comparaison); évaluateur d'efficacité

* dans un essai contrôlé par double insu, l'évaluateur ne doit pas connaître l'assignation aléatoire des patients dont il mesure les critères de comparaison. Le double-insu doit être strictement respecté et toute déviation doit être rapportée dans le compte-rendu d'un essai contrôlé

OUTCOME DATA

« An avalanche of clinical trials, each pouring forth outcome data galore »⁴⁷⁰

résultats; données d'évaluation (des critères de jugement)

« Une avalanche d'essais cliniques, chacun déversant une abondance de résultats »

OUTCOME MEASUREMENT

« The measurement of the outcome needs to be precise »

mesure de / du critère d'évaluation

« La mesure du critère se doit d'être précise »

OUTCOME MONITORING

suivi / surveillance des résultats

OUTCOME MONITORING

suivi des résultats / de l'évolution

OUTCOME OF A TREATMENT

résultat d'un traitement; issue d'un traitement

= changement observé du niveau d'une variable servant de critère d'évaluation d'un traitement

OUTCOME OF A TRIAL

* differs from *outcome measure* aka *endpoint*

résultat d'un essai; issue d'un essai

OUTCOME OF INTEREST

1. endpoint / outcome measure of interest

critère d'évaluation / de jugement / d'efficacité / de comparaison pertinent

2. relevant outcome

critère pertinent

OUTCOME OF PATIENT

patient outcome

évolution du patient

OUTCOME OF PATIENTS

évolution des patients

OUTCOME REPORTING BIAS

biais de présentation des résultats

OUTCOME REPORTING COMPLETENESS

Transparence

complétude du compte rendu des résultats

* Le compte rendu des résultats d'une étude est souvent incomplet. Cette pratique est courante dans la présentation des essais cliniques au financement privé, et non négligeable dans les études à financement public⁴⁷¹. Ce fléau afflige particulièrement la

⁴⁷⁰ McNitt & Hadler. <http://blogs.scientificamerican.com/guest-blog/2013/11/22/how-clinical-guidelines-can-fail-both-doctors-and-patients/>

⁴⁷¹ AW Chan et coll. *CMAJ* 2004;171(7) :735-40

recherche médicale clinique où de gros sous sont en jeu

* Le compte rendu des résultats indésirables (*harm outcomes*) est absent ou incomplet dans 50 à 75% des études publiées recensées par la *Cochrane*⁴⁷². C'est trop souvent parce que les résultats ne font pas l'affaire du promoteur cupide ou du chercheur carriériste ou des deux

OUTCOME REPORTING INCOMPLETENESS IN PUBLISHED TRIALS

Transparence - Essais

« In randomized trials approved for funding by the *Canadian Institutes of Health Research*, almost one third (31%) of the efficacy outcomes and more than half (59%) of the harm outcomes per trial were inadequately reported. Even primary outcomes were incompletely reported in 16% of trials and in 40% of the trials showed inconsistency between protocols and publications. Statistically significant efficacy outcomes had higher odds (2.7) of being fully reported »⁴⁷³

présentation incomplète des critères d'évaluation dans les essais publiés

* ce phénomène se retrouve même dans les publications qui ne sont pas financées par le promoteur d'un produit de santé. D'autres motifs sont donc en cause, comme le carriérisme, le prestige, l'octroi de fonds de recherche, le désir de montrer que l'hypothèse de départ était la bonne, la difficulté d'accepter qu'elle ne l'est pas

OUTCOME RISK WITH TREATMENT

Pharmacothérapie

= individual's risk of bad outcomes under (and despite) treatment

risque sous traitement

= fréquence d'un événement indésirable dans le groupe (et malgré le) traitement

OUTCOME SERIOUSNESS

Pharmacovigilance

gravité des suites

OUTCOME STUDY Méthodologie

étude d'évaluation

OUTCOME SWITCHING

Éthique de la recherche – Essais

« Before carrying out a clinical trial, all outcomes that will be measured (e.g. blood pressure after one year of treatment) must be pre-specified in a trial protocol and on a clinical trial registry (e.g. ClinicalTrials.gov). This is because if researchers measure lots of things, some of those things are likely to give a positive result by random chance (a false positive). A pre-specified outcome is much less likely to give a false-positive result...

In the trial report, all pre-specified outcomes must then be reported, to ensure a fair picture of the trial results. However, in reality, pre-specified outcomes are often left unreported, while novel outcomes that were not pre-specified are reported. This is an extremely common problem that *distorts the evidence* we use to make real-world clinical decisions...

Out of 58 trials checked to date in 5 major journals, each reported only 57% of its specified outcomes ; 306 outcomes were not reported, 304 were silently added »⁴⁷⁴ according to the *Centre for Evidence-Based Medicine*, at the University of Oxford

échange / changement / substitution de critères

* ces irrégularités méthodologiques sont éthiquement inacceptables et pourtant les agences de tutelle les tolèrent, les médias de tout niveau les tolèrent, les instances médicales (ordinales, professionnelles, universitaires) les tolèrent..

⁴⁷² Saini et al. *BMJ* 2014 ; 349 : g6501

⁴⁷³ Chan et al. *CMAJ* 2004 ; 171(7) : 735, summary at <http://www.cmaj.ca/content/171/7/735>

⁴⁷⁴ <http://compare-trials.org/#problem>

OUTCOMES ASSESSEMENT

évaluation des critères de jugement / de comparaison; mesure des critères d'évaluation / d'efficacité

OUTCOMES IN PATIENTS

résultats chez les patients

OUTCOMES OF EFFICACY CRITERIA

résultats des critères d'efficacité

OUTCOMES RESEARCH

Santé publique

recherche évaluative

OUTLIER NUMBER

Statistique

chiffre aberrant / extrême / d'exception

OUTREACHED POPULATION

actually reached population ; covered population (as in vaccinology)

= population actually exposed to a message or counselling, a diagnostic or screening test, a medical or surgical or radiological intervention

population rejointe

* à cause de la sélection étroite des participants aux essais cliniques et à cause des ordonnances hors-AMM, la population exposée à un nouveau traitement est souvent plus large que celle où la balance bénéfices-risques a été démontrée

OUTSOURCING

Procédure commerciale

sous-traitance (externe); externalisation

OUTSOURCING IN EMERGENT COUNTRIES

Essais – Délocalisation - Mondialisation

sous-traitance dans les pays émergents

OUTSOURCING OF RESEARCH

« Leading companies outsource drug development to start-up companies »⁴⁷⁵

sous-traitance de la recherche

* La recherche étant risquée, les grands laboratoires la laissent aux entreprises de démarrage ; quand une découverte est faite, on achète le brevet ou encore l'entreprise au complet

OUTSOURCING OF TRIALS OVERSEAS

Essais cliniques – Délocalisation - Mondialisation

offshore outsourcing of trials; overseas / offshore testing

Voir aussi DELOCALIZATION

« Clinical trials are conducted overseas – on sick Russians, homeless Poles, slum-dwelling Chinese – in places where regulation is virtually nonexistent, the FDA doesn't reach, and mistakes can end up in pauper's graves »⁴⁷⁶

sous-traitance outre-mer des essais; délocalisation des essais à l'étranger

OUTSTANDING ISSUES

Méta-analyse

* For a valid meta-analysis, full clinical study reports are needed to clarify *outstanding issues*, but are seldom available to independent reviewers because of the secretiveness culture of drug promoters and its tolerance by health authorities and by

⁴⁷⁵ *Pharmageddon*, page 96

⁴⁷⁶ Barlett & Steele, *Deadly Medicine*. *Vanity Fair* January 2011, <http://www.vanityfair.com/politics/features/2011/01/deadly-medicine-201101>

the medical establishment

questions pendantes / en suspens

OVERALL SURVIVAL

Critère d'évaluation

survie globale

* critère d'évaluation utilisé dans l'étude des maladies éventuellement ou probablement fatales. C'est un critère robuste, pertinent et fiable

OVERLAPPING OF CONFIDENCE INTERVALS

Statistique

chevauchement des intervalles de confiance

OVERSIGHT COMMITTEE

Essais

comité de surveillance / de supervision

OVERWHELMING EVIDENCE

preuve écrasante / irréfutable / accablante

P VALUE ADJUSTMENT FOR MULTIPLE COMPARISONS

Statistique

ajustement du p pour les comparaisons multiples

P VALUE; P

« P values, the gold standard of statistical validity, are not as reliable as many scientists assume⁴⁷⁷ » - « P values are just the tip of the iceberg ... Ridding science of shoddy statistics will require scrutiny of every step, not merely the last one ... There is no statistic more maligned (*diffamée*) than the P value... Arguing about the P value is like focusing on a single misspelling rather than on the faulty logic of a sentence⁴⁷⁸ »- « P values bring on an avalanche of false findings that fail to survive replication⁴⁷⁹ »

« The most common misuse of the P value is to make “scientific conclusions and business or policy decisions” based on “whether a P value passes a specific threshold” even though “a P value, or statistical significance, does not measure the size of an effect or the importance of a result,” and “by itself, a P value does not provide a good measure of evidence.⁴⁸⁰”

probabilité de dépassement ou $p_{dép}$; valeur de p

= probabilité de dépassement; $P_{dép}$ (néologisme, Marc Bourdeau⁴⁸¹)

= probabilité, exprimée en décimale ou pourcentage, qu'une différence observée entre un paramètre statistique de n groupes résulte de la variabilité de l'échantillonnage (*sampling error*) et non d'une vraie différence dans les populations représentées par les n échantillons comparés

= En inférence statistique, probabilité de faire une erreur de type 1, de rejeter l'hypothèse nulle depuis l'échantillon si elle est vraie dans la population

= Probabilité d'observer une différence aussi grande entre des groupes par les seules fluctuations dues au hasard

NOTE : statistique utilisée dans l'analyse de la validité interne, de la valeur *explicative* du résultat d'un essai clinique contrôlé ou d'une étude observationnelle comparative, pour savoir si une différence numérique entre n groupes pourrait n'être due qu'au hasard de la dispersion des chiffres. La notation $p_{dép}$ est proposée par Marc Bourdeau: « Dans tous les cas de figure, la *p-value* est la probabilité que la statistique échantillonnale réalisée sur un échantillon ait donné une valeur absolue au moins aussi grande. *P-value* en anglais n'a aucun sens manifeste. Comme souvent, l'anglais est plutôt nébuleux dans ses appellations. Nous avons proposé le terme de *probabilité de dépassement* où $p_{dép}$ est une notation claire qui fait référence au concept de rareté...

⁴⁷⁷ Regina Nuzzo. *Nature* 2014 ; 506 : 150

⁴⁷⁸ Leek & Peng. *Nature* 2015 ; 520 : 612

⁴⁷⁹ Editors. *Nature* 2014 ; 506 : 131

⁴⁸⁰ John Ioannidis , 22.3.2018

https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2676503?utm_source=silverchair&utm_medium=email&utm_campaign=article_alert&utm_term=mostread&utm_content=olf-widget_04022018

⁴⁸¹ *Statistique et Enseignement*. 2015 ; 6(2) : 81-85 - <http://www.statistique-et-enseignement.fr/>

L'avant dernière attaque en date ... contre l'inférence statistique moderne... est celle initiée par Ioannidis au début du siècle (2001 à 2007). Ioannidis, qui est cité partout, s'adresse plus particulièrement à la non-reproductibilité des études en sciences de la santé avec inférence statistique *significative* (les seules qu'on publie), donc à la valeur du critère fondé sur $p < 0,05$, qui est préalable à toute publication. Selon lui, plus de la moitié des études publiées ne seraient pas reproductibles⁴⁸²»

Cette valeur exprime la confiance dans l'existence d'une telle différence mathématique entre n groupes comparés mais ne suffit pas à l'expliquer, loin de là. La confiance dans l'origine causale de cette différence dépend majoritairement de l'exclusion des facteurs confondants et, surtout, des nombreuses sources de biais rencontrées en recherche expérimentale et qui en affaiblissent la *validité interne*.

Il est regrettable qu'on brandisse des valeurs de p très petites (comme $p < 0,001$) dans l'établissement de la validité *externe*, de l'analyse *pragmatique* des essais visant à aider les décisions de soins, où l'ampleur d'un bénéfice est la variable pertinente et doit être comparée à celle des effets indésirables, des contraintes et des coûts. Ce mélange des genres, défectueux et trompeur, est malheureusement généralisé et plus fréquent quand des chercheurs sponsorisés veulent aider le fabricant à franchir l'étape menant aux ventes (l'AMM) ou quand des chercheurs carriéristes préfèrent avoir raison que d'admettre la réalité et l'incertitude.

« En août 2017, Slate a publié deux articles sur la science et ces articles ont beaucoup d'impact. Est-ce que c'est dommageable pour les scientifiques ? Probablement. Le 2 août, un article explique que le seuil de 0,05 pour la p -value n'est pas bon. Il faudrait privilégier un seuil de 0,005 : "Will lowering p-value thresholds help fix science?" Il s'agissait de commenter un preprint de 72 chercheurs (dont une française de Paris Dauphine, Judith Rousseau) sur la crise de la reproductibilité. Le titre de ce preprint "Redefine statistical significance". L'article de Slate est bien fait, avec les pratiques de revues ne voulant plus de p -value dans les articles, et d'autres revues accrochées au 0,05. L'article contient des exemples de bricolage des stats dans les articles !

Le 21 août, un article gênant : "Is science broken" avec 967 commentaires (au 26 août) ! L'article est long, mais bien fait. Il commence avec l'article de Science en août 2015 montrant que sur 100 expérimentations en psychologie, 39 % avaient été répliquées à l'identique. Un article du New York Times a probablement été lu par des millions d'américains : "Many psychology findings not as strong as claimed, study says". Bon article de Slate avec des exemples, et le Stapelgate... (du nom de D Stapel qui a 58 articles rétractés). Les corrections ne servent à rien quand elles existent, et elles sont trop rares.⁴⁸³ »

*Tricherie avec le P : le péché de la flexibilité cachée est un exemple de fraude en rédaction scientifique⁴⁸⁴ :

a) le *p-hacking* : qui regroupe les bricolages pour rendre une valeur de P significative (augmentation de l'échantillon, changement du test, élimination de valeurs aberrantes,...)

b) le *p-HARKing* (*Hypothesing After Results are Known*) qui concerne essentiellement la définition de l'hypothèse alors que les résultats sont déjà connus...

* Quelques revues savantes refusent maintenant de publier les valeurs de P

* Cette valeur exprime la confiance dans l'existence d'une telle différence mathématique mais ne suffit pas à l'expliquer, loin de là. La confiance dans la causalité dépend majoritairement de l'exclusion des facteurs confondants et, surtout, des nombreux biais rencontrés en recherche expérimentale ou observationnelle et qui en affaiblissent la *validité interne*

« Dans tous les cas de figure, la *p-value* est la probabilité que la statistique échantillonnale réalisée sur un échantillon ait donné une valeur absolue au moins aussi grande. *P-value* en anglais n'a aucun sens manifeste. Comme souvent, l'anglais est plutôt nébuleux dans ses appellations. Nous avons proposé le terme de 'probabilité de dépassement', $p_{dép}$, notations claires qui font référence au concept de rareté⁴⁸⁵»

P-HACKING Statistique

= statistical testing of non-predefined hypothesis after trial results are known, such as using new subgroups, new outcome measures or new repeated measures formed post-hoc

* post hoc measures decided after looking at the results are a form of *P hacking* that invalidates both hypothesis tests and effect size estimates

⁴⁸² *Statistique et Enseignement*. 2015 ; 6(2) : 81-85 - <http://publications-sfds.math.cnrs.fr/index.php/StatEns/article/view/496/468>

⁴⁸³ Hervé Maisonneuve 1.10.2017

⁴⁸⁴ Hervé Maisonneuve citant Chris Chambers <http://www.h2mw.eu/redactionmedicale/2017/06/les-7-péchés-mortels-de-la-science-numéro-2-le-péché-de-la-flexibilité-cachée-ou-comment-jouer-avec-.html>

⁴⁸⁵ *Ibidem*

* data dredging is a part of harking (hypothesising after results are known)⁴⁸⁶

piraterie statistique

NTD : traduction littérale, faute de mieux. Le 'p' sert à quantifier la significativité statistique

PARADOXICAL AGGRAVATION *Pharmacovigilance*

« Dopamine agonists can be associated with *augmentation*, an iatrogenic effect in which symptoms worsen after treatment is started »⁴⁸⁷

* SSRI antidepressants, alleged to prevent suicide, can also cause suicide, a paradoxical ADR

aggravation / augmentation paradoxale ; EIM paradoxal

= intensification de la maladie visée par une pharmacothérapie, plutôt qu'un soulagement, une guérison, une réduction d'un critère de substitution

* ne pas confondre avec effet *rebond* qui est une augmentation du symptôme traité après l'arrêt du produit (après *déchallenge* en jargon de pharmacovigilance)

PARADOXICAL DRUG ADVERSE REACTION

EIM paradoxal

= an ADR is *paradoxical* when both the illness treated and the suspect drug may cause the adverse event

"It is really formulaic what happens when *anti-depressants* go wrong. It starts with panic attacks, then leads to insomnia, then goes on to self-harm, and eventually leads to *suicidal* inclinations and mood swings. People often get diagnosed with personality disorders. To all those reading who are taking psychiatric medications, I urge you to think back: did the condition worsen after you began the drugs? They might just be to blame"⁴⁸⁸

« Both companies and clinicians are biased to attribute any harms to the disease being treated--it is depression that gives rise to suicidality in patients on antidepressants, not the drugs... »⁴⁸⁹

effet indésirable médicamenteux paradoxal

= dont la nature est à l'opposé de l'effet désirable / recherché

PARADOXICAL DRUG ADVERSE REACTION

EIM paradoxal

= an ADR is *paradoxical* when both the illness treated and the suspect drug may cause the adverse event

"It is really formulaic what happens when *anti-depressants* go wrong. It starts with panic attacks, then leads to insomnia, then goes on to self-harm, and eventually leads to *suicidal* inclinations and mood swings. People often get diagnosed with personality disorders. To all those reading who are taking psychiatric medications, I urge you to think back: did the condition worsen after you began the drugs? They might just be to blame"⁴⁹⁰

« Both companies and clinicians are biased to attribute any harms to the disease being treated--it is depression that gives rise to suicidality in patients on antidepressants, not the drugs... »⁴⁹¹

effet indésirable médicamenteux paradoxal

= dont la nature est à l'opposé de l'effet désirable, recherché

* Par exemple la suicidali te sous antidépresseur, la mort subite sous anti-arythmique classe 1c, une fracture atypique sous diphosphonate...

PARALLEL GROUP, PRAGMATIC, CLUSTER TRIAL

Essais

essai pragmatique en grappes parallèles

⁴⁸⁶ Munafo et al. <http://www.nature.com/articles/s41562-016-0021>

⁴⁸⁷ Sudhansu Chokroverty. *N Engl J Med* 2014; 370: 667

⁴⁸⁸ Rebekah Beddoe. *Dying for a Cure*, Hammersmith Press, 2007

⁴⁸⁹ *Pharmageddon*, page 51-52

⁴⁹⁰ Rebekah Beddoe. *Dying for a Cure*, Hammersmith Press, 2007

⁴⁹¹ *Pharmageddon*, page 51-52

PARTICIPANT INFORMATION LEAFLET

Essais – Éthique de la recherche

« Information leaflets provide participants with a permanent written record about a clinical trial and its procedures and thus make an important contribution to the process of informing participants »⁴⁹² before obtaining an informed consent

feuillet d'information des participants

* composant essentiel d'un consentement soi disant éclairé

PARTICIPATE IN A CLINICAL TRIAL ? WHY ?

Éthique de la recherche

« There is a moral contract between researchers and the wider community: by participating in a clinical trial, you help your fellow man even if you gain nothing (or even lose) yourself. Most people participate in such trials with precisely this community spirit--rather than to line the pockets of the trial sponsor or further the career of the principal investigator. Yet, in the absence of full disclosure, the latter rather than the former occurs in too many cases »⁴⁹³

participer à un essai clinique ? pourquoi ?

PATIENT ORIENTED CONTROLLED TRIALS

Essais cliniques

« Pharmaceutical firms almost never fund trials of surgical operations, head-to-head comparisons of competing drugs or strategies, and other studies that are badly needed for maintaining clinical competency »⁴⁹⁴

essais contrôlés centrés sur les patients

PATIENT REPORTING

Organisation de la pharmacovigilance

ADR reporting by patients; direct (patient) reporting

“The real significance of *patient reporting* perhaps should be measured not in terms of signals, but of messages – unique and sophisticated messages about the true nature and meaning of drug injury, how it relates to drug efficacy, and its impact on people’s lives, employment and relationships⁴⁹⁵”

“ Those of us who have worked in the area of ADR documentation and reporting have argued that when consumers talk about their experiences with medicine they share a very powerful story with others, and they help initiate an important emotional and physical healing process...”

Serious adverse reactions are sometimes soul-destroying, in part because everything you believe in starts to fall apart: the wisdom of the prescriber, the guarantee by the government that only safe and good drugs make it to the marketplace, a feeling of absolute betrayal and abandonment. If you are the parent of a child who has experienced these things, all of this turmoil is heightened and suffocating. But people are so often isolated when they go through this: in their jobs, in their families, among their friends⁴⁹⁶”

« Doctors' reports are brief, colourless and understated. It's often difficult to connect them to any clearly recognizable human experience. Patients' reports, by contrast, are longer, more colorful, more detailed and radically more evocative »⁴⁹⁷

« The changed hair on oral contraceptives probably means that when hairdressers talk about side effects of treatment they are also likely to be right, and it's patients rather than doctors who typically make the links to strange side effects from suicide to wetting the bed on a new drug »⁴⁹⁸

signalement direct; notification par les patients; déclaration directe (des EIM);

⁴⁹² <http://clinicaltrials.ploshubs.org/article/info:doi/10.1371/journal.pone.0039661>

⁴⁹³ <http://www.fiercebiotech.com/story/industry-voices-clinical-trial-transparency-time-some-carrot-well-more-stic/2013-10-17>

⁴⁹⁴ David Sackett. <http://www.cmaj.ca/content/161/11/1414.full.pdf>

⁴⁹⁵ Charles Medawar. Social Audit, HAI Europe Seminar, 26 May 2005 on http://www.haiweb.org/docs2005/final_report.doc, accessed 27.11.2009

⁴⁹⁶ Coleen Fuller. Communication, 2010

⁴⁹⁷ Warren Bell, 2011

⁴⁹⁸ David Healy 29.1.2012, blog site davidhealy.org

= action de notifier / signaler / déclarer des EIM éprouvés personnellement

* dans les pays où cette forme de pharmacovigilance est organisée, les notifications sont de bonne qualité et concernent souvent des EIM de psychotropes

« Les notifications de patients présentent un fort lien de causalité [imputabilité] et contiennent autant d'information [informativité] que des notifications des professionnels de santé... En juin 2011 elle est devenue effective (FR) »⁴⁹⁹

« Les soignant ont tout intérêt à associer les patients à la pharmacovigilance »⁵⁰⁰

* les programmes nationaux de pharmacovigilance qui acceptent les notifications par les victimes d'effets indésirables sont encore trop peu nombreux. Pourtant ces signalements sont généralement de la même qualité (informativité) que ceux soumis par les professionnels. En plus de soulager quelque peu les victimes de leur souffrance vécue dans l'isolement, voire de leur désarroi (*helplessness*)

"Effets indésirables: la notification directe par les patients est utile⁵⁰¹ - Les patients sont capables d'identifier plus d'effets indésirables et ce, avec un lien de causalité fort⁵⁰² »⁵⁰³

PATIENT REPORTING WEB-BASED TOOL

Pharmacovigilance démocratisée

outil informatisé d'aide à la notification directe / au signalement par les patients

PATIENT-BLIND TRIAL

single blind trial

essai à simple insu

PATIENT-REPORTED OUTCOME

Essais

critère d'évaluation subjectif

= symptômes ou signes rapportés par les patients participant à un essai clinique

PATIENT-REPORTED OUTCOME MEASURE

1. criteria

critère d'évaluation par le patient ; critère évalué par le patient ; critère d'évaluation subjectif

2. result

résultat rapporté par le patient

PATIENT-REPORTED OUTCOME MEASURE

Critère d'évaluation

critère auto-évalué par les patients

PATIENT-REPORTED OUTCOME RESULTS

Critère d'évaluation

résultats de l'auto-évaluation des patients

PATIENT-YEAR

Épidémiologie

plural patient-years

= number of patients treated one year or its equivalent [number of patients x years of treatment]

⁴⁹⁹ *Prescrire*. 2011 ; 31(334) : 590

⁵⁰⁰ *Prescrire* 2008 ; 28(298) : 578

⁵⁰¹ *Prescrire* 2004; 24(253): 621

⁵⁰² Blenkinsopp et al. *Br J Clin Pharmacol* 2006 ; 63(2) : 148

⁵⁰³ *Prescrire* 2008 ; 28(297) : 507

année-patient; patient-année

N.d.T. pluriel *années-patients* ou *patients-année*

PER PROTOCOL ANALYSIS

Essais explicatifs

= includes only the results from patients who complied with the protocol ; as-treated analysis

* in contrast with *intention-to-treat* analysis which includes all randomized participants, is more relevant to clinical practice and is required in pragmatic trials

analyse selon le (respect du) protocole / selon l'observance ; analyse per protocole *emprunt*

= consiste à analyser les résultats obtenus chez les patients qui ont suivi le protocole à la lettre, ont été exposés au produit expérimental tel que convenu, ont subi toutes les mesures prévues des critères d'évaluation, excluant les perdus de vue

* cette analyse est pertinente dans un essai à visée *explicative* ; dans un essai à visée *pragmatique* on doit préférer l'analyse en *intention de traitement* qui seule est pertinente à la pratique clinique, à la décision de prescrire

PERIODIC REPORT

Pharmacovigilance – Règlements

rapport périodique

PERIODIC REPORTING

Pharmacovigilance – Règlements

soumission périodique de rapports; déclaration périodique

PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT; PSUR

Règlements - Pharmacovigilance industrielle

= A systematic review of the global safety data which became available to the manufacturer of a marketed drug during a specific time period. Produced in an internationally agreed format⁵⁰⁴

Rapport périodique actualisé de pharmacovigilance ; rapport périodique actualisé relatif aux effets indésirables; rapport périodique de tolérance

* De tels rapports périodiques de tolérance doivent être présentés à l'Agence du médicament par les titulaires d'AMM au cours des premières années de commercialisation

« Les industriels doivent transmettre, à des intervalles de temps fixés par le texte, ou immédiatement sur demande de l'Ansm, des rapports périodiques actualisés de sécurité »⁵⁰⁵

PERMANENT HARM

Pharmacovigilance

séquelle; dommage permanent

* fait partie des éléments d'un EIM méritant d'être considéré comme étant *grave*

PERSON-YEAR

Épidémiologie

person annually

TN : *plural* person-years

personne-année; année-personne

N.d.T. : *pluriel* personnes-année / années-personnes

PETIT MANUEL DES TROUBLES D'ORIGINE MÉDICAMENTEUSE – (Livret)

Pharmacovigilance – Maladies médicamenteuses

Paris : Prescrire ; 2014 - 224 pages - ISBN : 2-911517-20-2

⁵⁰⁴ <http://www.who-umc.org/graphics/25301.pdf>

⁵⁰⁵ <http://www.sfetd-douleur.org/actualites/news.phtml?id=rc%2forg%2fsfetd%2fnws%2fNews%2f2012%2f20121113-172008-883>

PHARMACEUTICAL POLLUTION

1. outside pollution by drugs or their metabolites polluting the environment

* Studied by *ecopharmacovigilance*. See that term

2. inside-the-body pollution by both useful and appropriate drugs and useless and inappropriate drugs' adverse reactions

* Studied by *pharmacovigilance*. See that term

* Has become the 3rd or 4th cause of death in 'overdosed' populations of wealthy nations

PHARMACEUTICAL RAPE

Iatrogénie médicamenteuse - Pharmacovigilance

TN : The author insists that the term in 'not a metaphor' – Do not confuse with *date rape drug*

« Pharmaceutical harm...

a) results in an invasive violation of bodily autonomy for the victim

b) provides an alternative framework for defining and interpreting serious adverse events that are rooted in corporate pharmaceutical behavior

c) stems from the collective decisions of powerful individuals within an industry-government-medical trade alliance

d) involves trusting and having that trust violated

e) is a serious public health problem

f) amounts to pharmaceutical violence

g) is driven by the drug industry influence in the medical setting and the commodification of healthcare

h) constitutes a social problem that must become an accepted fact to be addressed within wider society »⁵⁰⁶

« An act of plunder, violent seizure or abuse, despoliation, to rob of goods by force, to seize wrongfully or by force, steal »⁵⁰⁷

le viol pharmaceutique

PHARMACEUTICAL RAPE CULTURE

« A concept that examines a culture in which harm from pharmaceutical products is pervasive and normalized due to societal attitudes about medicine and health care. It is a complex set of beliefs that encourages capitalistic, pharmaceutical domination of healthcare and supports everyday harms in medical and mental health care settings. It is a society where harm is only acknowledged as rare, yet is accepted as necessary, and inevitable...

In a pharmaceutical rape culture, doctors and patients unknowingly trust what are oftentimes pseudo-scientific facts put forth by drug makers about drug safety. Both doctors and patients end up disbelieving the reality of the adverse events they see and instead believe alternate explanations for such events...

A pharmaceutical rape culture condones harms caused by the *industry-government-medical trade* alliance because the culture produces, reproduces, and is completely saturated with "information" that supports that alliance »⁵⁰⁸

culture du viol pharmaceutique

* tout comme le monde policier et judiciaire refuse souvent de croire le récit d'une femme qui dit avoir été violée par un personnage *bien connu* et de *bonne réputation* (employeur, parent, collègue), de même les médecins refusent souvent de croire un récit d'effet indésirable par un médicament *bien connu* et de *bonne réputation*

PHARMACOBEOZAR

Pharmacovigilance – Site de transit – Imputabilité certaine

pharmacobézoard

NdT : pas de 'd' final en anglais; terme venu du persan en passant par l'arabe

= amas, concrétion, accumulation localisée dans le tube digestif, fait d'un produit pharmaceutique 'bloqué' en transit

⁵⁰⁶ Laurie Oakly. <http://davidhealy.org/pharmaceutical-rape-is-not-a-metaphor/>

⁵⁰⁷ David Healy Blog, 16.2.2015 – davidhealy.org

⁵⁰⁸ David Healy Blog, 16.2.2015 – davidhealy.org

* c'est un effet indésirable au site de transit, son imputabilité est de 4/4, la confiance dans la causalité est de > 95%, même lors d'une seule observation clinique

PHARMACOEPIDEMOLOGY

pharmaco-épidémiologie

= application des méthodes épidémiologiques à l'évaluation des effets médicamenteux, qu'ils soient bénéfiques ou indésirables, depuis l'imputation des observations cliniques d'EIM (*ADR case reports*) jusqu'au dragage de données et la vérification d'hypothèses dans les méga-bases de données sanitaires administratives

PHARMACOEPIDEMOLOGY *Science appliquée*

« Jan Venulet used the two words *epidemiological pharmacology* together for the first time in 1974 »⁵⁰⁹

pharmaco-épidémiologie

= étude des interactions entre la population, les prescripteurs et les médicaments commercialisés; application de l'épidémiologie et de l'épidémiologie clinique à la pharmacothérapie

« Elle doit absolument se voir reconnue, officialisée, développée, enseignée et étudiée (FR) »⁵¹⁰ Elle comprend ou chevauche:

a) la *pharmacovigilance* au sens large (incluant la Phase IV de l'évaluation médicamenteuse);

b) la *pharmacoeconomie*;

c) les études d'évaluation / *d'impact (outcomes research)*;

d) les révisions d'*utilisation (drug utilization reviews)*, comme le fait IMS Health au profit du marketing;

e) l'exploitation (*data mining*) et le croisement de *fichiers (record linkage)* des bases de données médicales, hospitalières et pharmaceutiques, souvent soutenues par les assureurs en santé

PHARMACOGENETIC TESTING : PHARMACOECONOMICS FOR WARFARIN DOSING *Pharmacogénétique - Pharmacoeconomie*

* *Pharmacogenetic testing* may be used to personalize dosing during induction; compared to no genotyping in newly diagnosed nonvalvular atrial fibrillation without contraindications, the collective cost is 171,750 US\$ per QALY gained and the per person cost is 369 US\$ to gain 0,78 quality day, or 473 \$ per quality day⁵¹¹

pharmacoeconomie du génotypage pour doser la warfarine

* Ce génotypage est inefficace dans la fibrillation non valvulaire de découverte récente. Le INR demeure le test de référence pour l'induction et le suivi au long cours, il faut le maintenir à l'intérieur d'une fourchette étroite, habituellement entre 2 et 3, ou entre 3 et 4 chez les patients à plus haut risque

PHARMACOLOGICAL EVIDENCE

« Weakness of pharmacological evidence of many OTC products »

argumentation pharmacologique

« Faiblesse de l'argumentation pharmacologique de plusieurs produits en libre accès »

PHARMACOSIS

Pharmacovigilance

drug induced disease; pharmacopathology; pharmacopathy

TN : neologism coined by David Healy in 2012

« The first manifestations of *Pharmacosis* were the *limbless* babies born in 1961 to mothers taking the hypnotic thalidomide. The latest manifestations are *heart attacks* caused by Merck's Vioxx™ (rofecoxib) or GlaxoSmithKline's Avandia™ (rosiglitazone), *suicide* on Wyeth's Pristiq™ (desvenlafaxine) or Bristol-Myers' Abilify™ (aripiprazole), or *diabetes* from Lipitor™ (atorvastatine) or Zyprexa™ (olanzapine)»⁵¹²

pharmacose ; maladie médicamenteuse ; pharmacopathologie ; pharmacopathie

⁵⁰⁹ *Uppsala Reports* 55, page 11

⁵¹⁰ Jean-Louis Montastruc. *Prescrire* 2006 ; 26(273) : 471

⁵¹¹ Ioannidis & Garber, op. cit.

⁵¹² David Healy. 11.06.2012 Site <http://davidhealy.org/pharmacosis/>

PHARMACOVIGILANCE

drug safety (postmarketing) surveillance; postmarketing surveillance (PMS); ADR monitoring; side effect monitoring

1. in a wider meaning = safety monitoring of all medicines including herbal and complementary remedies, vaccines and biological substances⁵¹³ and of drug safety during clinical trials

2. in a narrow sense = organization of spontaneous reporting after marketing, by national regulatory authorities and by licence holders

3. In a new broadened WHO meaning, since 2002 the WHO scope of the term *pharmacovigilance* has expanded into 3 broad categories:⁵¹⁴

a) Harm caused by the inherent properties of the active substance (or its excipients)

b) Harm caused by products of inferior quality (manufacturing, storage, packaging, labeling errors)

c) Harm caused by inappropriate use e.g. medication errors (by prescribers, pharmacists, patients, nursing, electronics)

pharmacovigilance

= surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain⁵¹⁵

1. Au sens large c'est un programme de santé publique, interface obligatoire entre la pharmacothérapie et l'épidémiologie clinique...

Parent pauvre de la pharmacologie et bête noire des promoteurs de nouveautés, elle appelle les intervenants sanitaires à développer des lignes de conduite pour gérer l'incertitude inhérente à la diversité des réactions nocives, attendues et inattendues, qui surgissent lors de l'exposition de millions de personnes à des produits dont on se demande parfois si le renouvellement incessant vise plus à satisfaire des actionnaires avides d'un remboursement rapide de leurs investissements, qu'à améliorer le service médical rendu aux malades qui constituent un marché captif et à les protéger des effets indésirables inattendus...

Elle étudie en vue de leur prévention les EIM qui apparaissent après l'AMM au cours de leur utilisation normale à des fins thérapeutiques. Ce n'est pas une science appliquée totalement neutre : **notifier ou publier, c'est aussi dénoncer**

2. Au sens restreint, c'est l'organisation de la notification spontanée d'effets indésirables soupçonnés d'être médicamenteux (alias EIM), par les agences nationales du médicament et par les fabricants

3. L'OMS a étendu la définition en 2002 à l'étude des torts associés non seulement aux principes actifs (et aux excipients), mais aussi :

a) aux défauts de fabrication, de stockage, d'emballage, d'étiquetage

b) aux erreurs d'utilisation (patientèle, prescription, pharmacie, nursing, électronique)

PHARMACOVIGILANCE : INDEPENDENCE NEEDED

Éthique publique

« Inviting companies to monitor the safety of their own products thus provides them with the strongest possible incentive for **failing** to do so, an instance of the law of unintended consequences. The three monkeys, who neither hear nor see nor speak, have been allowed to flourish at the heart of our system for protecting the public. The regulators should not follow this example »⁵¹⁶

besoin d'indépendance de la pharmacovigilance organisée

« Chaque pays a besoin d'un système de pharmacovigilance avec des experts indépendants pour garantir que l'information sur la sécurité de tous les médicaments commercialisés est recueillie, impartialement évaluée et diffusée de manière adéquate »⁵¹⁷
peut-on lire dans la déclaration Erice de 1997

⁵¹³ WHO

⁵¹⁴ <http://www.who-umc.org/graphics/28089.pdf>

⁵¹⁵ Code de santé publique (FR)

⁵¹⁶ Gale E. *BMJ* 2013; 346: f1263

⁵¹⁷ Citée par Lenglet & Topuz, page 78

PHARMACOVIGILANCE : THE SO-CALLED PASSIVE FORM

Notification spontanée

= spontaneous reporting, in contrast with *active pharmacovigilance* such as Phase IV structured studies

pharmacovigilance : la forme dite passive

= la notification spontanée, dite 'de terrain' ou 'de terrain clinique' par opposition à la *pharmacovigilance active* sous la forme d'études structurées dites de Phase IV conduite dans les dossiers médicaux informatisés et les grandes banques de données médico-administratives

PHARMACOVIGILANCE CENTER

centre de pharmacovigilance

* Peut être national, ou régional comme dans certains pays (FR, ES, NE). La direction d'un centre de pharmacovigilance exige pour bien remplir sa mission :

a) une bonne dose de diplomatie face aux collègues;

b) de la ténacité face à l'inertie, au désabusement et à la démission bureaucratique;

c) de l'indépendance d'esprit de la haute direction face au lobby d'une industrie devenue plus puissante que bien des États et qui impose de plus en plus les règles du jeu à l'échelle mondiale;

d) certaines compétences médicales, pharmaceutiques et pharmaco-épidémiologiques

PHARMACOVIGILANCE NATIONAL PROGRAMS

programmes nationaux de pharmacovigilance

* Malheureusement ces programmes sont en train de s'affaiblir / de se déforcer (BE) au lieu de se renforcer, et la pharmacie industrielle tente continuellement d'en prendre le contrôle.

PHARMACOVIGILANCE RESPONSIVENESS

Organisation

= responsiveness of a national pharmacovigilance program to spontaneous reports, especially the timely setting-up of an investigation when an important signal is detected

réactivité de la pharmacovigilance / d'un programme national de pharmacovigilance

PHARMACOVIGILANCE USER FRIENDLINESS

convivialité en pharmacovigilance

« Comment améliorer la pharmacovigilance ? Elle est trop contraignante pour les médecins : il faudrait pouvoir appuyer sur un bouton sur Internet et qu'un inspecteur vienne⁵¹⁸ » - Ce souhait devient raisonnable quand le signal est important, c.a.d. quand l'EIM est inattendu, grave et capable de modifier le rapport bénéfice-risque du produit suspect...

Une conversation électronique s'impose dans un premier temps et, si le cas est probant, notamment en cas de décès, c'est une rencontre électronique, téléphonique ou en personne qui s'impose entre un pharmacovigilant et le notificateur, dossier du patient en main, pour recueillir les renseignements utiles à l'imputation et effectuer celle-ci avec le déclarant, ce qui ne peut se produire que si les centres de pharmacovigilance sont *régionalisés* et si – quand l'EIM est associé à une hospitalisation - les CHU ont un *correspondant local* de pharmacovigilance

* Dans la société, quand une mort est suspecte on fait une enquête du coroner. Quand un décès survient sur nos routes ou dans les airs ou sur l'eau, on fait une enquête. Quand un décès médicamenteux inattendu survient, on ne ferait pas d'enquête sur le produit et les circonstances de l'événement malheureux ? Pourtant c'est ce qui se passe souvent, jusqu'à ce que les morts s'accumulent à cause d'un produit *tueur en série* qui finira par être retiré du marché

PHARMACOVIGILANTE

drug safety expert / officer / researcher; pharmacovigilance expert

= person responsible for drug safety in an industry, a governmental agency, a medical institution, a university

pharmacovigilant(e); pharmacovigile; conseiller / expert en pharmacovigilance; responsable de la pharmacovigilance;

spécialiste en iatrogénie médicamenteuse

⁵¹⁸ Patrick Lemoine. <http://www.leprogres.fr/sante/2011/03/10/l-afssaps-a-des-experts-mais-ne-les-prend-pas-au-serieux> - Psychiatre lyonnais

* dans une entreprise, une agence du médicament, une institution médicale ou universitaire

NdT : la *médecine pharmaceutique* comme champ d'expertise comprend la compétence en pharmacovigilance mais aussi en pharmacologie clinique, en pharmacoépidémiologie et en réglementation

PHASE 0 TRIAL

Mise au point

essai de Phase 0

= première étude chez l'humain de micro-doses d'une molécule prometteuse

* vise à exclure, avant de procéder à la Phase I, une toxicité inacceptable d'un produit potentiellement dangereux, en administrant des doses minimales

PHASE I TRIAL *Mise au point*

tolerated dose-finding phase, in volunteers

* first-in-humans regulatory trials, generally on healthy volunteers. When the new entity is too dangerous, such as an anticancer or immunosuppressant moiety, Phase I trials are done on sick humans, but the objective remains the same, finding a maximum tolerated dose.

essai de phase I

= premier essai chez l'humain; type d'étude encadrant la première exposition humaine à un nouveau produit, où les participants sont des volontaires sains « souvent des étudiants fauchés ou de jeunes chômeurs robustes à qui on administre différentes doses pour s'assurer de la sécurité du produit⁵¹⁹ », voire des sans-abris ou sans-papiers forcés de devenir cobayes professionnels. Pas de femmes.

* elle vise à évaluer, par escalade de doses la dose maximale tolérée, la cinétique et parfois la dynamique. Quand un produit puissant, au potentiel toxique élevé, est destiné à traiter une maladie grave, on effectue ces essais sur des volontaires malades, pour des raisons éthiques. C'est le cas des antinéoplasiques qui sont tous très toxiques

PHASE II TRIAL

Mise au point – AMM

efficacious and tolerated dose finding phase, in patients

essai de phase II

= type d'étude portant sur la première exposition à des humains malades, porteurs de l'indication initialement proposée pour le nouveau produit

* elle vise à évaluer la dose efficace sur un critère d'évaluation de la maladie visée; il peut être de substitution (e.g. tension artérielle) ou clinique (e.g. guérison d'une otite moyenne infantile); on évalue aussi la dose tolérée

PHASE III TRIAL SAMPLE SIZE FOR SAFETY EVALUATION

Mise au point – AMM

« For the evaluation of risk or adverse effects of medicines being developed for chronic (long-term) treatment of non-life-threatening diseases, current guidelines recommend that at least 1,000–1,500 patients are exposed to the new drug and that 300 and 100 patients use the drug for 6 and 12 months, respectively, before approval...

For medicines intended for chronic use, the number of patients studied before marketing is insufficient to evaluate safety and long-term efficacy. Both safety and efficacy require continued study after approval »⁵²⁰

effectifs recommandés pour évaluer la sécurité en phase III

PHASE IIIb TRIAL *Mise au point - AMM*

essai de phase IIIb

= débuté avant le dépôt du dossier d'évaluation dit d'AMM (*NDA dossier*), environ un an ou deux avant le lancement, terminé

⁵¹⁹ Bernard Dalbergue, op. cit.

⁵²⁰ Duijnhoven RG et al. 2013 *PLoS Med* 10(3): e1001407

après l'AMM. Il peut viser à promouvoir un produit, répondre à une question exigeant un traitement au long cours, comparer avec un compétiteur, préciser la posologie, élargir une indication...⁵²¹

PHASE IV STUDY *Après commercialisation – Après AMM*

étude de phase IV / post-AMM

* peut être un essai contrôlé ou une étude observationnelle (pharmaco-épidémiologique)

PHASE IV-S *Mise au point – Ironie*

Phase IV-Samples

= when the doctor or his family is the victim

PHYSICIAN CLAIMS DATA

demande de paiement à l'acte de médecins

PHYTOVIGILANCE

Plantes médicinales

= herbal medicine safety monitoring

phytovigilance

= surveillance des effets indésirables des plantes médicinales

* les EIM sont souvent dus à des défauts de qualité des préparations

* la revue *Prescrire* publiait en 2007 un numéro spécial sur les plantes médicinales⁵²²

PIECE OF EVIDENCE

« Robust piece of evidence »

élément probant

« Élément probant robuste »

PILL DUMPING

Sous-observance – Essais

vidange des comprimés

= technique utilisée par certains participants aux essais cliniques qui, conscients d'avoir oublié des prises du médicament étudié, jettent quelques comprimés avant d'en rapporter le contenant à chaque visite prévue au protocole, sachant que les chercheurs en feront le décompte ; cette 'erreur' réduit la validité interne de l'analyse per protocole mais non la validité externe de l'analyse par intention de traitement

PILOT STUDY

étude exploratoire / préliminaire

PIVOTAL TRIAL

Essais

essai déterminant / décisif / pivot / marquant / cardinal / principal

N.d.T. *essai pivot* est un emprunt; éviter *pivotal*; *décisif* parce que l'essai sert aux autorités pour *décider* d'autoriser ou non la mise sur le marché; *pl* essais pivots

PLACEBO

Pharmacie – Essais – Pharmacologie sociale

= dummy pill with no active ingredients

= dummy pill without the experimental active ingredients being compared

placébo

N.d.T. l'étymologie est le latin *placere*, je plairai

= produit pharmaceutique utilisé en recherche clinique comme produit de comparaison, ayant la même présentation galénique

⁵²¹ HE Glass. *DJJ* 2004;38:105-112

⁵²² *Prescrire* 2007 ; 27(286)

(forme, poids, couleur, odeur, gout) que le produit expérimental

* Un tel produit est exceptionnellement utilisé au cours des soins; de toute façon les détenteurs de brevets refusent de fournir les placébos de leurs produits encore brevetés aux praticiens (parfois même aux compétiteurs génériques qui veulent conduire des essais de biodisponibilité!). On utilisera plutôt un pseudo-placébo comme un complément alimentaire..,

un produit homéopathique, une dose sous-thérapeutique d'une spécialité, etc. - L'usage médical remonterait à 1785... Le placébo apparaît comme **un objet (social total) étrange, entre science, marché et société**⁵²³

PLACEBO ARM

Essais

groupe placebo

PLACEBO EFFECT

effet placébo

1. Essais

effet de prise en charge

= effet thérapeutique des interventions auxquelles sont exposés les patients appartenant à un groupe assigné au placébo lors d'un essai clinique comparatif; ces interventions sont aussi dites *situations expérimentales* communes aux groupes comparés, telles que consultations médicales fréquentes, attentions particulières de tout le personnel, épreuves de laboratoire nombreuses, questionnaires élaborés ...

2. Pratique

= proportion d'un effet bénéfique qui résulte de la confiance dans un produit pharmaceutique et dans son prescripteur si le produit est ordonnancé, ou de la confiance dans un produit non ordonnancé

PLACEBO-CONTROLLED TRIAL

Essai

essai contre placébo / contrôlé par placébo

PLACEBOS : PURE AND IMPURE

Pratique

« 'Impure' placebos are interventions with clear efficacy for certain conditions but are prescribed for ailments where their efficacy is unknown, such as antibiotics for suspected viral infections [also homeopathic products and most polyvitamins and food supplements]. 'Pure' placebos are interventions such as sugar pills or saline injections without direct pharmacologically active ingredients for the condition being treated. Positive suggestions :

Nutritional supplements for conditions unlikely to benefit from this therapy (such as vitamin C for cancer), Probiotics for diarrhea, Peppermint pills for pharyngitis, Antibiotics for suspected viral infections, Sub-clinical doses of otherwise effective therapies, Off-label uses of potentially effective therapies...

Complementary and Alternative medicine whose effectiveness is not evidence-based, Conventional medicine whose effectiveness is not evidence-based, Diagnostic practices based on the patient's request or to calm the patient such as Non-essential physical examinations, Non-essential technical examinations of the patient (blood tests, X-rays) »⁵²⁴

placébos : purs et impurs

* Les impurs sont souvent utilisés en médecine de premier recours, consciemment ou non

PLASMAIC DOSAGE OF A DRUG

Monitoring – Toxicovigilance

= measurement of plasma level

⁵²³ Maire P et coll. *Placebo : Le remède des remèdes*. Lyon : CEI ; 2008 – 308 pages

⁵²⁴ Howick et al. 2013 *PLoS ONE* 8(3): e58247

dosage plasmatique d'un médicament

* requis quand on soupçonne une intoxication ou parce que l'index thérapeutique étroit exige cette surveillance (alias monitoring thérapeutique) comme dans le cas du lithium, de la clozapine

PLATELET MONITORING

Hématovigilance

platelet count monitoring

surveillance plaquettaire

* Consiste à doser les plaquettes sanguines pour déceler la survenue d'une éventuelle thrombocytopénie (chute des plaquettes sanguines), un EIM rare mais parfois grave à cause du risque hémorragique. Cette surveillance convient aux patients exposés à des produits reconnus capables de causer cet EIM

PLOT DESCRIPTION

Présentation statistique

description graphique**POINT ESTIMATE**

Statistique

estimateur ponctuel

* l'estimateur est une *statistique*, qui sert depuis un échantillon à évaluer un *paramètre* de tendance centrale dans une population; il doit être accompagné de sa variabilité, de son intervalle de confiance

POOLED DATA

pooled analysis of data

« Pooled analysis from five trials »

données regroupées / groupées; analyse groupée

« Analyse groupée de 5 essais »

POOLING OF DATA

Statistiques

regroupement des données**POPULATION ATTRIBUTABLE RISK; PAR**

Épidémiologie – Statistique

attributable fraction of risk in the population

« A PAR of an etiological factor for a disease indicates the proportion of that disease in the population that would not occur in the absence of the risk factor »⁵²⁵

fraction attribuable du risque dans la population**POSITIVE DECHALLENGE; De+**

Pharmacovigilance – Notification d'EIM – Imputation

= Partial or complete disappearance of an adverse experience after withdrawal of the suspect product⁵²⁶

déchallenge positif ; Dé+**POSITIVE PRECHALLENGE; Pre+**

Imputation

= personal history of occurrence of the ADR being reported, when patient was previously exposed to suspect drug or similar drug

préchallenge positif; Pré+

⁵²⁵ Burch D. *PLOS Medicine* 2014 ; 11(4): e1001637 - doi:10.1371/journal.pmed.1001637-
<http://www.plosmedicine.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pmed.1001637>

⁵²⁶ FDA, 2012

* constitue un critère chronologique d'imputation d'une observation clinique d'EIM, généralement un fort argument en faveur de la causalité, à condition évidemment que le délai de réapparition soit plausible

POSITIVE PREDICTIVE VALUE

Statistique

valeur prédictive positive

= probabilité de la maladie en cas de résultat positif⁵²⁷; pourcentage de positifs fiables / de vrais positifs

* se dit du résultat d'un examen, probabilité d'avoir un cancer du sein si la mammographie est positive à cet égard⁵²⁸

POSITIVE RECHALLENGE

Pharmacovigilance – Imputation

= Reoccurrence of similar signs and symptoms upon reintroduction of the suspect product⁵²⁹

réintroduction positive; rechallenge positif

POSITIVE TRIAL OUTCOME

résultat d'essai positif; issue positive d'un essai

POST-APPROVAL TRIAL

Règlementation – Mise au point

phase IV trial

essai post-AMM / de phase IV

POST-FINASTERIDE SYNDROME ; PFS

Pharmacovigilance – Séquelles – Déchallenge négatif

= persistent sexual, neurological, and physical adverse reactions in patients who have taken finasteride, a 5-alpha reductase type II enzyme inhibitor used to treat hair loss (under the brand name Propecia™ or generics) or enlarged prostate (Proscar™ or generics)

* note that a *negative dechallenge* cannot, in this situation, be taken as an argument against causality (aka *imputability*)

« A revision to the Propecia™ label by FDA in 2012 is to include *libido disorders, ejaculation disorders, and orgasm disorders* that continued after discontinuation of the drug. A revision to the Proscar™ label is to include *decreased libido* that continued after discontinuation of the drug...

Unfortunately, *post-finasteride syndrome* is a condition with no known cure and few, if any, effective treatments. As an increasing number of men report their persistent side effects to health and regulatory agencies worldwide, medical and scientific communities are only beginning to realize the scope of the problem »⁵³⁰

« The mean duration of finasteride use in our standardized interviews was 28 months and the mean duration of persistent sexual side effects was 40 months from the time of finasteride cessation to the interview date. Physicians treating male pattern hair loss should discuss the potential risk of **persistent sexual side effects** associated with finasteride »⁵³¹

syndrome post-finastéride

POST-LICENSURE SAFETY EVALUATION

Pharmacovigilance

* of drugs, vaccines, medical devices, any health product

vigilance post-AMM / post autorisation / post enregistrement / post homologation

= surveillance de la sécurité après autorisation de mise sur le marché

⁵²⁷ *Prescrire*. 2011 ;31(333) : 545

⁵²⁸ *Prescrire*. 2006 ; 26(271) : 306

⁵²⁹ FDA, 2012

⁵³⁰ <http://www.pfsfoundation.org/post-finasteride-syndrome-overview/>

⁵³¹ Irwig & Kolukula. *The Journal of Sexual Medicine* 2011 ; 8(6): 1747 - DOI: 10.1111/j.1743-6109.2011.02255.x

POST-MARKETING COMMITMENTS

Règlementation – Éthique d'entreprise

engagements post-AMM

* requis par une Agence du médicament quand un promoteur bénéficie d'une AMM accélérée conditionnelle. Comme il n'y a pas de sanctions, les promoteurs sont la majorité du temps délinquants. Il peut s'agir de nouveaux essais, de prolongation d'essais en cours (Phase IIIb), de surveillance de cohortes traitées...

« Essais cliniques après commercialisation : des promesses non tenues... En France seulement 7% ont été menés à terme, plus de la moitié n'ont même pas commencé... Aux ÉU, plus de la moitié des essais ne sont pas terminés, voire même pas commencés (59%). Quand des comptes rendus d'étape sont disponibles, environ un tiers restent incomplets »⁵³²

POST-TRIAL FOLLOW-UP

Essais

suivi post-essai

POST-TRIAL PERIOD

Essais

phase post-expérimentale / de suivi

POSTMARKETING DRUG SAFETY DATA

Pharmacovigilance

postmarketing data

données de pharmacovigilance ; données du suivi (de pharmacovigilance) post-AMM

POSTMARKETING DRUG SAFETY INFORMATION FOR PATIENTS AND PROVIDERS

Pharmacovigilance – Règlementation - Information

renseignements de pharmacovigilance pour les patients et les soignants

POSTMARKETING SAFETY FOLLOW-UP

Forme de surveillance

suivi de pharmacovigilance

* Action entreprise par une agence dans le but d'effectuer une *surveillance particulière* du profil de tolérance du médicament dès sa mise sur le marché, au moins pendant les premières années, voire pendant toute la durée de sa commercialisation⁵³³. Le produit ainsi visé est dit *produit sous surveillance*

POSTMARKETING SAFETY SURVEILLANCE

Pharmacovigilance

pharmacovigilance; drug safety post-marketing surveillance; pharmacosurveillance *obsolete*

pharmacovigilance

= Ensemble des méthodes de détection, d'évaluation et de prévention des risques d'effets indésirables des médicaments⁵³⁴, après la mise sur le marché

POSTMARKETING SPONTANEOUS ADR REPORTING PROGRAM

Pharmacovigilance - Agences

programme de pharmacovigilance par notification spontanée

POSTMARKETING SURVEILLANCE

Pharmacovigilance

suivi après commercialisation / après AMM

⁵³² *Prescrire* 2007;27(280) :137

⁵³³ Ansm ex-Afssaps

⁵³⁴ Bernard Bégau. *Dictionnaire de pharmaco-épidémiologie*. Bordeaux :Arme-P Éditions :1995

POSTMARKETING WARNING

Monographie – Pharmacovigilance

mise en garde post-AMM

POTENTIAL RISK

Pharmacovigilance

= untoward occurrence for which there is some basis for suspicion of an association with the medicinal product of interest but where this association has not been confirmed... Examples include a signal arising from a spontaneous adverse reaction reporting system⁵³⁵

risque potentiel

PRACTITIONER BASED SAFETY ALERT

Pharmacovigilance

alerte de pharmacovigilance venue du terrain (clinique)

PRAGMATIC CONTROLLED TRIALS AND REAL PATIENTS

Médecine factuelle – Pratique médicale – Essais pragmatiques

“Evidence Based Medicine has become synonymous with randomized placebo-controlled clinical trials even though such trials invariably fail to tell the physician what he or she wants to know which is which drug is best for Mr Jones or Ms Smith – not what happens to a non-existent average person”⁵³⁶ admits the father of the randomized controlled trial (RCT) in the USA...

This is why NNTs derived from RCTs should be considered experimental (NNT_e) and ‘adjusted upward’ for applicability to daily practice, leading to clinical NNTs (NNT)_c - We suggest as a rule of thumb multiplying experimental NNTs by 1.5 to 2 for external validity

les essais pragmatiques contrôlés et les vrais patients

Voir aussi NUMBER NEEDED TO TREAT

PRAGMATIC TRIAL

effectiveness trial; applied research trial

* opposite of *explanatory trial*, *proof of concept trial*

« Pragmatic or effectiveness trials:

- 1) examine interventions in a broader population representative of those who will be treated;
- 2) report outcomes of importance to patients that are intended to capture global benefit and harm; and
- 3) often compare the intervention in question to standard therapies

Compared to efficacy trials, pragmatic trials are intended to answer the questions that clinicians and patients have regarding therapy »⁵³⁷

« Trials of healthcare interventions are often described as either explanatory or *pragmatic*. *Pragmatic* trials measure effectiveness-the benefit the treatment produces in routine clinical practice. The design of a *pragmatic* trial reflects variations between patients that occur in real clinical practice and aims to inform choices between treatments. To ensure generalisability *pragmatic* trials should, so far as possible, represent the patients to whom the treatment will be applied »⁵³⁸

« Despite the worldwide applicability of many *explanatory* randomized clinical trials (RCTs) testing the efficacy of drugs, the results of a significant proportion of *pragmatic* RCTs are country specific and not transferable...

Whenever there are regional variations that affect the impact of the experimental manoeuvre, whether they be differences between patients (e.g., with respect to compliance, values or treatment preferences) or between practitioners (e.g., who

⁵³⁵ Barton Cobert quoting EMA terminology, at <http://www.sentrx.com/2013/10/terminology-signals-potential-signals-risks-identified-risks-and-potential-risks/>

⁵³⁶ Louis Lasagna

⁵³⁷ <http://www.ti.ubc.ca/sites/ti.ubc.ca/files/88.pdf>

⁵³⁸ Roland & Torgerson. *BMJ* 1998 ; 316 : 285 - doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.316.7127.285>

provides the treatment, with how much competency, with what concurrent interventions and at what expense), the results of an RCT may be impossible to extrapolate from one country to another »⁵³⁹...

A situation gaining in importance now that megatrials are outsourced and exported in less costly and often less developed countries around the world, including Asia, South America and Eastern Europe

* *Applied research* uses *pragmatic trials*, as opposed to *fundamental* research which uses *explanatory* trials

* *External validity* is paramount in a *pragmatic* trial, whereas *internal validity* is essential in *explanatory* trials ; if a trialist has both objectives, the two types of validities are required

essai pragmatique / décisionnel

= visant à aider le clinicien à prendre une décision, donc à améliorer la pratique, les soins

* S'oppose à *essai explicatif*, à visée dite fondamentale

On doit cette distinction au statisticien parisien Daniel Schwartz, distinction devenue classique depuis :

« L'attitude *pragmatique* se propose de réaliser un ensemble de **conditions expérimentales susceptibles de conduire à une exploitation immédiate au bénéfice du malade** – il pourra en résulter, mais pas forcément, une information d'ordre fondamental »⁵⁴⁰. La *validité externe* repose sur cette attitude.

* On peut valablement exprimer les différences en *risques absolus*, ce qui exige de connaître le risque de référence (dans le groupe témoin) et permet le calcul du NNT et des NNH. La *validité externe* est prioritaire dans l'évaluation des résultats tandis que la *validité interne* est un prérequis

PRAGMATIC UPWARD ADJUSTMENT OF NUMBERS NEEDED TO TREAT

« If an effect is documented in design conditions that have been chosen to inflate the effect size, then generalisation to other settings or unselected populations should take account of this selection »⁵⁴¹ and one way is to multiply the experimental NNT (alias NNT_{exp}) by a factor to extrapolate to a more realistic clinical NNT (alias NNT_{clin})

* It is a form of up/down rational adjustment. Nicholas Moore has coined an ironic form of the locution Evidence Based Medicine – *Hope-Based Medicine* – to emphasize the difficulties in extrapolating trial results in daily practice. Extrapolating NNR_{exp} into NNR_{clin} is part of the uncertainty surrounding the application of EBM in daily practice.

ajustement pragmatique vers le haut des nombres nécessaires de traiter

* Les essais pragmatiques sont conduits sur des patients très sélectionnés, dans des conditions expérimentales rigoureuses

Pour compenser cet état de fait en plus des nombreux biais et facteurs confondants qui affublent les essais impeccables et encore plus les essais sponsorisés, le sens commun nous dit qu'il est réaliste de majorer les NNT expérimentaux par un facteur de 1,5 à 2 pour obtenir des NNT cliniques : $NNT_{clin} = NNT_{exp} \times 1,5$ ou 2, pour ainsi mieux calculer l'*effectivité* (effectiveness) à partir de l'*efficacité* (efficacy)

Voir aussi NUMBER NEEDED TO TREAT

PRE-CLINICAL DATA

AMM - Règlementation

« Before a drug can be tested in people in the United States, sponsors (drug manufacturers, research institutions, and other organizations that develop drugs) must show FDA results of testing they have done in laboratory animals and what they propose to do for human testing », after which the status of *Investigational New Drug* (IND) may be delivered

données pré-cliniques

PRE-TRIAL PERIOD

Essais

phase préparatoire

⁵³⁹ David Sackett. <http://www.cmaj.ca/content/161/11/1414.full.pdf>

⁵⁴⁰ Daniel Schwartz et coll. Op. cit.

⁵⁴¹ Ioannidis et al. *Lancet* 2014 ; 383(9912): 166 - doi:10.1016/S0140-6736(13)62227-8

PRECHALLENGE; Pr

Imputation

préchallenge; Pr; exposition préalable

* en imputation d'un EIM, c'est l'exposition antérieure / préalable au produit suspect. Si l'EIM était déjà survenu, c'est un *préchallenge positif*. On s'enquiert alors du délai d'apparition. Si l'EIM n'était pas survenu, c'est un *préchallenge négatif*.

PRECISION IN THE CLINICAL EXAMINATION

« For an item of the clinical history or physical examination to be accurate, it first must be *precise*. That is, we need to have some confidence that 2 clinicians examining the same, unchanged patient would agree with each other on the presence or absence of the symptom or sign. The *precision* (often appearing under the name of "observer variation" in the clinical literature) of such clinical findings can be quantitated »⁵⁴²

la précision dans l'examen clinique

CONFIDENTIALTY AGREEMENT

Éthique de la recherche clinique

accord de confidentialité

« Une éthique élémentaire veut que les informations fournies par les études et les essais cliniques, notamment sur les effets indésirables, soient des données scientifiques publiques qui bénéficient à tous les soignants et tous les patients ... Il suffit que les investigateurs refusent de signer des accords de confidentialité avec les firmes⁵⁴³ »

PREDICTABLE ADVERSE DRUG REACTION

Pharmacovigilance

predictable ADR

effet indésirable médicamenteux / EIM prévisible

* par ses propriétés pharmacodynamiques connues. Par opposition aux effets imprévisibles comme les allergies et les idiosyncrasies

PREFERRED TERM ; PT

Thésaurus MedDRA

terme préférentiel

* plus de 20 000 en 2016

PREMARKETING WARNING

Monographie – Pharmacovigilance

mise en garde pré-AMM

PREMATURE TERMINATION OF A CLINICAL TRIAL

premature cessation / stopping / interruption of a trial; early termination of a trial

Essais

* There are four reasons :

- (a) unacceptable toxicity;
- (b) futility (absence of benefit), making continuation too expensive;
- (c) commercial (a better competitor is in the pipeline or just launched);
- (d) reaching a predefined statistical stopping boundary for 'benefit'.

The latter motive is most often unjustified when it occurs during a transient statistical superiority of the study drug, before the 'regression to the mean'; sometimes before the development of adverse drug reactions; they often show implausibly large treatment effects...

It is often decided by a Data and Safety Monitoring Board whose members are named by the trial sponsor or are unblinded to treatment allocation, who use relative risk reductions rather than absolute risk reductions, statistical significance instead of

⁵⁴² David Sackett, 2009

⁵⁴³ *Prescrire*. 2009;29(313) :857 Éditorial

clinical relevance, or composite outcomes too heterogenous for being valid, or too few numbers of outcome events (< 200)⁵⁴⁴

* Stopping prematurely often introduces biases, such as overestimating benefits and underestimating harm

« Trials stopped early pose interpretive challenges for estimating benefit-risk balance. Results tend to fluctuate in the early stages of trials, until sufficient events occur to stabilize the rates, and interim analyses can truncate trials at a random high (or low) point, producing misleading estimates of treatment benefits (or harm)...

A recently published systematic review of 515 trials reported that most truncated trials overestimate benefits compared with their matched completed trials⁵⁴⁵ On average, the ratio of RRs in the truncated and matching completed trials was 0.71 »⁵⁴⁶

arrêt prématuré d'un essai clinique

PRESCRIPTION DATABASE

Épidémiologie

registre / base de données d'ordonnances

PREVALENCE

Épidémiologie

prévalence

= proportion de personnes affectées à un moment donné dans une population donnée⁵⁴⁷; totalité des cas de maladie existants dans une population donnée à un instant donné⁵⁴⁸

PRIMARY OUTCOME MEASURE

primary efficacy variable; primary endpoint

critère principal d'efficacité / de jugement / d'évaluation / de comparaison

N.d.T. : *mesure primaire des résultats* est à éviter

* par opposition à *critère secondaire*. Un critère est une variable choisie pour évaluer une intervention. Le critère principal est celui qui sert au statisticien à déterminer la puissance d'un essai

PRIMER IN DRUG SAFETY

Pharmacovigilance

(manuel d') introduction à la pharmacovigilance

PRINCIPAL INVESTIGATOR

Essais

main investigator

= person responsible for the overall conduct of a trial

chercheur / investigateur principal *emprunt répandu*

PRINTED ADR REPORTING FORM

Pharmacovigilance

formulaire papier de déclaration d'un EIM

PRIOR DOCUMENTATION OF AN ADVERSE DRUG REACTION

* Knowledge about the suspect drug is part of the external evidence (the rest is about the epidemiology of the adverse event and the medical and drug history of the patient) known before we consider the 'internal evidence', the facts collected from the first administration of the suspect drug, from Day Zero

⁵⁴⁴ Pocock SJ. *JAMA* 2005 ; 294(17) : 2228 - Montori et al. *JAMA* 2005 ; 294(17) : 2203

⁵⁴⁵ Bassler D et al. *JAMA* 2010; 303(12) : 1180

⁵⁴⁶ Kaul et al. *Arch Intern Med* 2010; 170 (12) : 1073 - http://www.courses.ahc.umn.edu/pharmacy/5822/Kaul_by%20Jove%20-%20What%20is%20a%20clinician%20to%20make%20of%20JUPITER_ARch%20Int%20Med%202010.pdf

⁵⁴⁷ *Rev Prescrire* 2007 ; 27(280) : 125

⁵⁴⁸ *Prescrire* 2008 ; 28(298) : 633

* May be expressed on a 5 level scale⁵⁴⁹ and corresponds to the *prior odds* of the Bayesian approach to causality assessment ; it answers the question *Can it ?* The lower is the prior documentation of an ADR case report, the higher is its signalling value. Prior documentation must be taken into account when assessing causality, in other words we need to be informal bayesians (Prior Odds from documentation x Likelihood Ratios from case details = Posterior Odds of causal link)

- a) **4** Fully labeled
- b) **3** Recognized (in scientific literature), but not yet fully labeled (in official monograph)
- c) **2** Anecdotal (some case reports), or predictable (from product properties)
- d) **1** Unpublished and unpredictable
- e) **0** Unreported worldwide (absent in manufacturer's database ; absent in WHO / UMC *Vigibase*, the international database of reported ADRs)

documentation préalable d'un EIM; imputabilité extrinsèque (FR)

* Peut être exprimée sur une échelle à cinq niveaux:

- a) **4** Libellé dans sa pleine expression (spécificité; gravité; fréquence)
- b) **3** Reconnu mais incomplètement libellé
- c) **2** Anecdotique ou prévisible
- d) **1** Ni publié ni prévisible
- e) **0** Inconnu mondialement (ni dans les dossiers du fabricant, ni dans la base internationale *Vigibase* de l'UMC/OMS à Upsala en Suède)

PRIVATIZATION OF PHARMACOVIGILANCE

Politique du médicament - Transparence

privatisation de la pharmacovigilance

« Abandonner aux firmes les missions de recueil, d'alerte, d'analyse et d'information sur les EIM de leurs médicaments les met dans une situation intenable de COI... ouvrant la porte à la manipulation et la dilution des données, privant la collectivité de l'expertise des centres de pharmacovigilance »⁵⁵⁰ et jamais l'establishment médical ne proteste d'un iota contre une situation qui met notre santé et nos vies en danger

PRO-INDUSTRY MUMBO-JUMBO META-ANALYTIC SPIN

Méta-analyse biaisée

baratinage méta-analytique pro-industrie

PROBLEMS WITH USE OF COMPOSITE END POINTS IN CARDIOVASCULAR TRIALS: Systemic Review Of Randomized Controlled Trials – (Article)

FERREIRA-GONZALEZ I et al. *BMJ* 2007; 334: 786

Problèmes liés à l'usage de critères d'évaluation combinés dans les essais cardiovasculaires : Synthèse méthodique d'essais contrôlés avec randomisation – (Traduction libre)

PRODUCT FLAW

Galénique - Matériovigilance

défaut de qualité (d'un produit)

PRODUCT PROBLEM

Matériovigilance – Qualité du produit

problème matériel / de matériovigilance

* concerne tant les instruments, dispositifs, que la qualité matérielle des médicaments sous toutes leurs formes (fabrication, conservation, contamination...)

⁵⁴⁹ Cobert & Biron, *Practical Drug Safety...*

⁵⁵⁰ *Prescrire* 2009 ; 29(311) : 698

PROGNOSTIC FACTOR

Essais

= participants' feature that is causally relevant (related) to the outcome measures. Some are known (age, sex, severity, etc.) and can be made comparable, identically distributed among study groups, by *stratification* (e.g. separating men from women prior to randomization) while others are unknown and can only be made comparable by *randomization*

facteur pronostique

* En pharmacologie clinique, c'est un déterminant du critère d'évaluation utilisé, de la réponse au traitement étudié. Les plus importants peuvent être répartis également entre les groupes comparés, par une stratification (gravité, âge, antécédents, etc.). Tous les autres déterminants, connus *et* inconnus, peuvent être répartis équitablement par le tirage au sort, encore faut-il en respecter les conditions d'application et en vérifier l'effet égalisateur sur les caractéristiques de départ des groupes comparés

PROGNOSTIC MARKER

Épidémiologie – Pharmacologie clinique

prognostic signpost

marqueur / facteur pronostique

* En épidémiologie, c'est un facteur de risque, un déterminant d'une maladie

PROGRESS OF A TRIAL

Essais

déroulement d'un essai

PROGRESSION-FREE SURVIVAL

progression-free survival time

Critère de substitution – Oncothérapie

* a surrogate outcome for overall survival in oncotherapy studies, especially for getting regulatory approval of adjunct treatments in advanced cancers

(durée de) survie sans aggravation / progression

* critère de substitution utilisé majoritairement en oncothérapie, notamment dans les demandes d'AMM. Ce qui permet l'autorisation de produits qui souvent ne prolongent pas la vie ni sa qualité

PROGRESSIVE MULTIFOCAL LEUKOENCEPHALOPATHY ; PML

Pharmacovigilance

leucoencéphalopathie multifocale progressive ; LEMP

« EIM rapporté chez des patients – avec sclérose en plaque très active - traités par Tysabri™ (natalizumab). A ce jour en 2012, 20 cas ont été déclarés en France, dont 4 fatals (sur environ 6 000 patients traités). Le risque de LEMP est plus élevé chez certains patients, cumulant les trois facteurs de risque identifiés à ce jour (traitement antérieur par immunosuppresseur, présence d'anticorps antivirus JC et durée de traitement supérieure à 2 ans) »⁵⁵¹

PROOF OF CONCEPT TRIAL

Essais

See also EXPLANATORY TRIAL

essai de preuve de concept

PROPORTIONAL HAZARD

Statistiques

risques proportionnels

PROPORTIONAL REPORTING RATIO; PRR

Notification spontanée – Exploitation de données – Statistique – Analyse de signaux - Pharmacovigilance

* A signal is detected if the count of co-occurrences ≥ 3 and the PRR ≥ 2.0 with an associated χ^2 value ≥ 4.0 – A frequentist metric

ratio proportionnel des signalements

⁵⁵¹ JL Montastruc 2012 et BIP

PROTOCOL

= document written before participant enrolment to describe the objectives, methodology, statistical analyses, organisation, and administrative details of a trial⁵⁵²

protocole

PROTOCOL DEVIATION

Essais

Voir PROTOCOL VIOLATION

PROTOCOL VIOLATION

Essais

protocol deviation

écart au protocole; manque de respect du protocole

PROTRACTED VOMITING

Oncovigilance

vomissements prolongés

PROXY

« Proxy for sudden cardiac death »

indicateur

« Indicateur de mort subit cardiaque »

PSEUDOSCIENCE

= data or results that are presented as scientific but lack plausibility because they cannot be reliably, accurately, and independently observed, quantified, and confirmed or refuted⁵⁵³

pseudoscience

PUBLIC OR PRIVATE FRAMEWORK OF CLINICAL RESEARCH

Histoire de la recherche clinique

cadre public ou privé de la recherche clinique

« Les plus grandes conquêtes de la thérapeutique (médicaments) et de la médecine préventive (vaccins) ont été faites dans les années 1940, 1950 et 1960, lorsque les essais cliniques contrôlés étaient pensés, décidés, programmés, menés, organisés et planifiés dans un cadre public et financés dans un tel cadre, en fonction d'objectifs d'intérêt public et de santé publique par des agences et des services publics »⁵⁵⁴

« Au cours des premières années de leur mise en œuvre, la quasi-totalité des essais cliniques contrôlés ont été menés dans le cadre d'institutions publiques, par des organismes de recherche publics, financés par des fonds publics...

On n'était pas encore entré dans l'ère de la crédibilité douteuse des essais cliniques que l'on connaît aujourd'hui à cause des conflits d'intérêts potentiels puisque ce sont les firmes qui presque seules financent ou contrôlent le financement de la grande majorité des essais cliniques »⁵⁵⁵

« Les premiers essais cliniques contrôlés ont été mis en place par des *réformateurs* de la médecine qui voulaient soustraire le champ et le marché des médicaments à l'influence exorbitante de la promotion et de la publicité des sociétés pharmaceutiques »⁵⁵⁶ - Aujourd'hui les réformateurs voudraient soustraire les fabricants de la recherche clinique à leurs propres produits

⁵⁵² <http://ottawagroup.ohri.ca/statement.html>

⁵⁵³ Archer et al. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(7):911-926

⁵⁵⁴ Othmar Keel, page 130 et 131

⁵⁵⁵ Othmar Keel. *La médecine des preuves.* Montréal : PUM ; 2011, page 125

⁵⁵⁶ Othmar Keel, page 131

PUBLIC RELEASE OF CLINICAL TRIALS

Transparence – Essais

publicité / divulgation publique des essais cliniques

PUBLIC RESEARCH

publicly funded research

* funded by public funds, or by private funds unrelated to study drug manufacturer

recherche publique

* au financement indépendant, par opposition à recherche privée, dite sponsorisée, financée par le fabricant du produit étudié

PUBLICATION BIAS : FATE OF RESEARCH PROTOCOLS

Analyse critique – Souspublication – Surpublication

reporting bias : fate of research protocols

« A wall surrounds much of clinical research data, **sequestering** knowledge, impeding the free flow of information, and obscuring a clear view of the totality of evidence relevant to many research questions and clinical decisions. Nearly half of clinical research trials are **never** published...

Moreover, publications are often **incomplete**, selectively reporting **favorable** outcomes and infrequently reporting relevant **safety** findings »⁵⁵⁷, and yet they are approved by Research Ethics Committees / Institutional Review Boards

* A French study revealed that out of 100% of a sample of biomedical research protocols approved by an Institutional Review Board in 1994, (a) 90% were started, (b) 86% of started were completed, (c) 38% of completed were published. Thus 62% went unpublished 7 years after IRB approval [FR]⁵⁵⁸, resulting in *underpublication bias*

* Negative results – those not confirming the research hypothesis - have a 22% chance of being published

« The 4 initial trials of Zyprexa™ (olanzapine) in schizophrenia had given rise to 234 publications of one sort or another – almost entirely company written »⁵⁵⁹, a case of *overpublication bias*

biais de publication : le sort des protocoles de recherche

* la principale raison de non publication est la négativité des résultats, ceux qui ne font pas l'affaire du promoteur ou du chercheur. Les études qui confirment l'hypothèse de recherche ont 4,6 fois plus de chance d'être publiées. Souvent parce qu'on ne soumet pas le manuscrit considéré 'inintéressant', rarement parce que le manuscrit est rejeté par un éditeur de revue savante⁵⁶⁰

* Les chercheurs biomédicaux et leurs promoteurs sont plus intéressés à prouver qu'ils ont raison qu'à faire avancer le savoir médical, surtout à visée pragmatique, ce qu'on peut qualifier d'attitude non-scientifique

« Une étude rétrospective auprès de 25 comités de protection des personnes a montré que 6 à 8 ans après leur approbation par ces comités, 62% des recherches achevées n'avaient fait l'objet d'aucune publication »⁵⁶¹

PUBLICLY FUNDED TRIAL

Financement de la recherche

public / independant trial

« A 5-year study, ALLHAT⁵⁶², involving 623 health centers found that an inexpensive diuretic was generally more effective as initial treatment for high blood pressure than calcium blocker or ACE inhibitor drugs costing 5 to 15 times as much »⁵⁶³

essai à financement public / sur fonds publics

= dont le financement provient d'une

a) institution gouvernementale ou para-gouvernementale sans partenariat public-privé,

⁵⁵⁷ Ross & Hrumholz. *JAMA*. 2013;():1-2 online March 18, 2013

⁵⁵⁸ Decullier E et al. *BMJ* 2005 ; 331 : 19 - <http://jech.bmj.com/content/61/3/190.abstract>

⁵⁵⁹ *Pharmageddon*, page 142

⁵⁶⁰ *Prescrire*. 2006 ;26(274) : 534

⁵⁶¹ *Prescrire* 2008 ; 28(297) : 539 et 2006 ; 26(274) : 533

⁵⁶² *JAMA* 2002 ; 288(23):2981

⁵⁶³ Arndt von Hippel

b) fondation privée sans relation avec le produit étudié, non financée directement ou indirectement par les promoteurs du produit étudié

* La recherche clinique à financement public est devenue le parent pauvre dans ce domaine, supplantée par les essais financés et contrôlés par les promoteurs des produits étudiés, et par des partenariats publics-privés où l'influence privée domine l'influence publique depuis les questions posées jusqu'aux politiques de publication

* Parmi les exemples notoires, qui ont grandement contribué au savoir médical, l'essai dit Cast, l'essai dit Allhat⁵⁶⁴, l'essai dit WHI

PUTTING THE EVIDENCE FIRST

Analyse critique

mettre les faits au premier plan / en évidence ; donner la parole aux faits

QUADRUPLE BLIND TRIAL

essai à quadruple insu

* utilisé en psychologie surtout, ni le participant (simple insu), ni le soignant-investigateur (double insu), ni l'observateur externe (triple insu) ne connaissent l'objectif réel (le vrai critère d'évaluation) du chercheur concepteur du protocole.

* Exemple : Sous prétexte d'attendre que son soignant-investigateur vienne l'interviewer sur sa consommation de cigarettes, après une semaine sous traitement par un psychotrope (présenté comme étant antibagique) ou son placebo, on fait entrer le participant dans une pièce avec deux chaises et une table. Durant 10 minutes d'attente, une 4^e personne, le chercheur qui seul connaît l'objectif réel, observe le temps passé debout ou assis, par un miroir unidirectionnel, mesurant ainsi l'état de nervosité.

QUALITY ADJUSTED LIFE DAYS; QALD

Métronologie – Pharmacoeconomie

« The average QALY gained per person is 223 days for laparoscopic fundoplication for gastro-esophageal reflux⁵⁶⁵ » compared to usual medical treatment, is efficient collectively (4,237 US\$ per QALY) and individually (average 2,586 US\$ per 223 days or 12\$ per quality days or 0,50 cents per quality hours)

jours de vie ajustés pour la qualité

* le dépistage de la dépression postpartum procure un gain *moyen* par personne de 0,18 jour de vie ajustée pour la qualité, soit de 4,32 heures⁵⁶⁶, ce qui n'est pas efficient pour la femme (cout moyen par parturiente = 38,70\$US ou 9 \$US par heure de qualité) ou l'assurance collective (65,765 \$US par QALY pour organiser le dépistage)

QUANTIFICATION OF BENEFITS

quantification des bienfaits; précision des bénéfices

QUANTIFIED DATA

données chiffrées

QUANTIFYING THE BENEFITS

Validité externe – Visée pragmatique

quantifier les bénéfices

* on peut le faire, pour des variables dichotomiques, en utilisant la réduction risque absolu (RRA), son inverse le NNT, parfois le délai avant la survenue d'un événement indésirable (i.e. la prolongation de la vie, quand la mort est le critère). En aucun cas, dans une interprétation pragmatique, peut-on valablement formater un résultat en termes de réduction du risque relatif

* si la signification statistique est présentée, non seulement elle doit respecter toutes ses conditions d'application, mais alors l'hypothèse nulle ne peut être zéro, comme celle utilisée pour la validité *interne* à visée *explicative*; il faut déterminer une

⁵⁶⁴ JAMA 2002 ; 288(23):2981

⁵⁶⁵ Ioannidis JPA & Garber AM. *PLoS Medicine*, 12.7.2001, sur <http://www.plosmedicine.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pmed.1001058>

⁵⁶⁶ Ioannidis & Garber, op. cit.

'différence minimale cliniquement pertinente' pouvant compenser les effets indésirables, les contraintes et les coûts directs et indirects de l'intervention proposée

QUANTITATIVE METRICS

* as opposed to narrations

indices quantitatifs; critères mesurables

RANDOM ERROR

Statistiques

« *Random error* is reduced by huge sample sizes »

« Meta-analysis is considered good for reducing the relative importance of *random error* »⁵⁶⁷

erreur aléatoire

« L'erreur aléatoire est réduite par des échantillons de grande taille »

* les commanditaires profitent d'échantillons expérimentaux de grande taille pour démontrer de minuscules différences statistiques sans importance clinique. Comme les coûts de ces méga-essais sont exorbitants, ils ne peuvent, en pratique, être reproduits par des chercheurs indépendants qui voudraient en vérifier la crédibilité ; leur valeur scientifique en est par le fait même affaiblie car *la vraie science est vérifiable*

RANDOM NUMBER TABLE

Statistiques

tableau / table de nombres aléatoires / de nombres aléatoires d'échantillonnage

RANDOMIZATION

Essais - Statistique

random allocation; randomisation

* A major trial control measure, the most important for comparativeness of study groups ; and the *only* measure capable of equally distributing unknown or unmeasured or unmeasurable prognostic factors among the participants. Prognostic factors are the patients' features causally relevant to the outcome

TN : It implies *comparison* with one or more control groups, so the epithet *comparative* is redundant to describe a randomized trial

* The next most important control measure for comparativeness of experimental conditions is the blinding of patients and of investigators, hence double-blinding is the rule in controlled trials

tirage au sort; assignation au hasard; répartition / allocation aléatoire; randomisation *emprunt répandu et accepté*

* l'expérimentateur utilise cette technique pour uniformiser, entre deux ou plusieurs groupes, les déterminants (alias facteurs de risque / favorisants / prédisposants) **connus et inconnus** (et les facteurs confondants connus et inconnus s'il y en a). Après tirage au sort on peut vérifier la comparabilité des déterminants mesurés, comme l'âge et le sexe, mais on ne peut pas que vérifier celle des déterminants **inconnus** (parce que non connus par la science médicale, ou non mesurés par l'expérimentateur)

* C'est la plus importante mesure de contrôle, avec le double insu. Les statisticiens ont montré depuis longtemps que la seule façon de constituer des groupes comparables est le tirage au sort des patients incorporés dans chacun des groupes

* Pour mieux uniformiser les déterminants connus, on peut éventuellement les stratifier avant la randomisation

* La comparabilité des groupes obtenue par randomisation est affaiblie quand :

a) des participants sont *perdus de vue* (à moins que ces perdus de vue aient les mêmes caractéristiques initiales, connues et inconnues, que les observants; ce qui est à la charge du chercheur de démontrer pour les déterminants connus et impossible pour les inconnus). Les *validité interne* et *externe* en sont affaiblies. Même l'ajustement statistique, comme par le report de la dernière observation, ne suffit pas à entièrement compenser cette source d'erreur

b) des participants deviennent *inobservants* (moins exposés au produit expérimental ou témoin tout en poursuivant leur

⁵⁶⁷ Ioannidis JPA, 2010

participation) au traitement assigné, ou encore deviennent *malobservants* 'changent de groupe'...

Ce n'est pas par hasard qu'ils agissent ainsi : certains patients deviennent moins malobservants à cause d'effets indésirables ou d'une modification de leur état de santé, parce qu'il se sentent déjà suffisamment améliorés ou pas assez, à cause des contraintes de l'essai devenues trop lourdes, etc. L'inobservance et la malboservance affaiblissent les *validités interne et externe*

RANDOMIZATION ALLOCATION TABLE

Essais

table d'attribution de tirage au sort / de randomisation

* elle doit garantir le secret de l'assignation

RANDOMIZATION PROCEDURE

Essais

procédure d'allocation aléatoire / d'assignation au hasard / de tirage au sort / de répartition aléatoire / de randomisation

RANDOMIZED ASSIGNMENT SEQUENCE

Essais

séquence d'allocation par tirage au sort

RANDOMIZED CLINICAL TRIAL; RCT

essai clinique avec randomisation / tirage au sort; essai clinique contrôlé par tirage au sort / par randomisation; essai clinique (avec répartition / assignation) aléatoire⁵⁶⁸; essai clinique randomisé emprunt répandu⁵⁶⁹ ; essai clinique avec randomisation emprunt répandu

N.d.T. ce n'est pas l'essai qui est *aléatoire* ou *randomisé* mais l'assignation des sujets participants à un groupe ou l'autre

* ce genre d'étude peut se comparer aux essais d'une nouvelle voiture sur une piste de course bien entretenue et par beau temps; les performances et la consommation d'essence ne seront pas les mêmes en conduite habituelle par un conducteur moyen. L'essai clinique randomisé bien construit, bien conduit et bien analysé permet d'estimer l'*efficacité*, mais pas l'*effectivité* (validité externe). Quand l'essai est biaisé par ses promoteurs, même l'*efficacité* (validité interne) devient douteuse

RANDOMIZED COMPARATIVE TRIAL; RCT

Essais

randomized controlled / clinical trial; RCT; comparative intervention RCT

* randomization implies *comparison* with one or more control groups, so the epithet *comparative* is redundant

essai comparatif randomisé / aléatoire / par tirage au sort

* Il s'agit d'essais cliniques contrôlés par tirage au sort; la randomisation est une mesure de contrôle importante, d'où l'équivalence fréquente de *randomisé* avec *contrôlé* dans la documentation médicale

RARE ADVERSE DRUG REACTION

Pharmacovigilance

effet indésirable médicamenteux rare

= survenant chez 1/1 000 à 1/10 000 patients exposés

* cette estimation devrait être incorporée dans les monographies ou RCP et s'inspirer de toute la documentation disponible (essais cliniques, enquêtes observationnelles, déclarations spontanées)

RATE DIFFERENCE

Statistique

risk difference (if event is undesirable)

différence de taux

différence de risque (si l'événement est indésirable)

⁵⁶⁸ <http://www.groupertraduction.ca/documents/Vol10no31999.pdf>

⁵⁶⁹ Jammal et coll. *Dictionnaire d'épidémiologie*, St-Hyacinthe QC : Edisem ; 1988, page 169

RATE RATIO

Statistique

rapport de taux

RATIONAL DOWN ADJUSTMENT

* for example, the ARR of sponsored trials may reasonably be adjusted, as a reality check, by reducing them by 50% if not 100%, and as a consequence the NNTs are 'up adjusted' by a factor of 1.5x to 2x – Thus NNTs in trial conditions (efficacy) may rationally be extrapolated to clinical settings NNTs (effectiveness) by multiplying it by 150% or even 200%

réduction rationnelle ; ajustement rationnel vers le bas

RAW DATA

Méta-analyses

* The definition of 'data' is open to interpretation. It should mean

a) all *raw data*, including those written on case report forms (CRFs), to enable independent coding of events and data analysis.

But it could also mean :

b) *tabulated data* files with *raw data* identical to information in Case Report Forms; or could also mean only

c) *processed data* files (eg, nausea and constipation coded as gastrointestinal complaints); or even mean even more processed

d) *clinical study reports*, for which the sponsor has already interpreted the events and done imputations for missing data⁵⁷⁰

données brutes

REACHED POPULATION

Pharmacoépidémiologie

actually treated population

population rejointe

REAL CARE PRACTICE SETTING

Validité externe

situation réelle de soins; situation clinique 'dans la vraie vie'

REAL WORLD SURVEY

« While several well-designed studies found a certain percentage of smokers kicked their habit with the aid of patches, other, more *real world surveys* showed the opposite effect, that most smokers quit without the aid of nicotine replacements »⁵⁷¹

* sometimes used by promoters as a *seeding study*, boosting sales by paying prescribers for participating in a bogus survey

enquête en situation (clinique) réelle / dans la vraie vie ; étude d'usage

* par opposition à situation expérimentale, au cours d'essais cliniques

* Il peut s'agir d'une *enquête promotionnelle* à visée mercantile lorsque financée par un promoteur

REANALYSES OF RANDOMIZED CLINICAL TRIAL DATA (Article)

EBRAHIM et al. *JAMA* 2014; 312(10): 1024 - doi:10.1001/jama.2014.9646

Open Access to Clinical Trials Data (Commentaire éditorial)⁵⁷²

KRUMHOLZ & PETERSON. *JAMA* 2014; 312(10):1002 - doi:10.1001/jama.2014.9647

« Replication is a vital part of the scientific method »

ré-analyse des données d'essais cliniques randomisés

« Belle étude de l'équipe de Ioannidis. Ils ont cherché, avec des méthodes très bonnes, les essais randomisés ayant donné lieu à une réanalyse des données avec nouvelle publication. Depuis 1966, ils ont identifié 37 réanalyses de 36 articles, et 5 des 37 ont été refaites par des équipes indépendantes. 35 % des réanalyses ont des résultats différents ! C'est très inquiétant »⁵⁷³

REASON FOR ABANDONING

⁵⁷⁰ Andreas Lundh et al. *Lancet* 378 (9808); 2011 : 1995 - [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(11\)61871-0/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(11)61871-0/fulltext)

⁵⁷¹ <http://www.theage.com.au/lifestyle/diet-and-fitness/true-false-or-utterly-absurd-20130315-2g5ub.html>

⁵⁷² <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1902214>

⁵⁷³ Hervé Maisonneuve, 1.10.2014 sur <http://www.h2mw.eu>

* Concerning participants in an ongoing drug trial

motif d'abandon

* le taux d'attrition dans chaque groupe doit aussi inclure pour chaque abandon les raisons autres que circonstancielles (déménagement, décès accidentel, obligations familiales, etc...) dans une publication transparente des résultats d'un ECC

REBOUND EFFECT

Pharmacovigilance

= reappearance of symptoms against which a drug was given, after an abrupt withdrawal; their nature is similar to the treated condition but their intensity may be higher - For example, abrupt discontinuation of an atypical antipsychotic in bipolar disorder may provoke relapse of mania or depression; an anti-epileptic drug may lead to seizures, etc. Differs from a *withdrawal effect*, where symptoms are different from the treated condition

effet / phénomène rebond

= manifestation indésirable qualitativement identique à l'indication mais quantitativement plus sévère, survenant après l'arrêt subit d'un médicament biologiquement efficace

* C'est en quelque sorte le retour en force de la manifestation traitée. Paradoxalement, le délai d'apparition se calcule depuis la dernière dose jusqu'au premier symptôme. A distinguer du syndrome de *sevrage* qui est qualitativement différent de l'indication - L'arrêt brusque d'une médication inductrice de dépendance physiologique est inapproprié et constitue souvent une erreur médicamenteuse : comme de cesser brutalement

- a. un bêtabloquant;
- b. un antipsychotique ou un antidépresseur (surtout à courte demi-vie);
- c. un antiépileptique (chez un épileptique);
- d. un anticoagulant (surtout chez un valvulaire)

RECALL BIAS

biais de mémorisation

RECHALLENGE

Pharmacovigilance – Imputation – Critère chronologique

= re-administration of a suspect drug

= Reintroduction of a suspect product suspected of having caused an adverse experience following a positive dechallenge⁵⁷⁴

« A positive rechallenge strongly supports causality »

* *Re+* is the abbreviation of a positive rechallenge and *Re-* that of a negative rechallenge

Voir aussi REPORTING SHORTCUTS IN PHARMACOVIGILANCE

rechallenge; réintroduction

= réadministration d'un produit suspect

« Un rechallenge positif milite fortement en faveur de l'imputabilité », après avoir éliminé un effet nocebo et un événement pathologique qui récidive souvent par lui-même

RECOGNIZED BUT INCOMPLETELY LABELED

Pharmacovigilance – Valeur de signalement

= 3 score (Recognized but not *fully labeled*) on the 0 to 4 prior documentation scale of an ADR, aka *extrinsic imputability score*.

See PRIOR DOCUMENTATION

* Here is an example where the product monograph mentioned only 1 type of urge (gambling) instead of mentioning 3 more types (eating, shopping, sex) and regulators required a score of 4 (Fully labeled) :

« In May 2016, FDA is warning that compulsive or uncontrollable urges to *gamble, binge eat, shop, and have sex* have been reported with the use of the antipsychotic drug aripiprazole (Abilify, Abilify Maintena, Aristada, and generics). These uncontrollable urges were reported to have stopped when the medicine was discontinued or the dose was reduced. These

⁵⁷⁴ FDA, 2012

impulse-control problems are rare, but they may result in harm to the patient and others if not recognized...

Although pathological gambling is *listed* as a reported side effect in the current aripiprazole drug *labels*, this description **does not entirely** reflect the nature of the impulse-control risk FDA identified. In addition, FDA has become aware of other compulsive behaviors associated with aripiprazole, such as compulsive eating, shopping, and sexual actions »

reconnu mais incomplètement libellé

* La FDA reconnaît implicitement la valeur de la pharmacovigilance et de l'imputation, admettant la spécificité sémiologique et le déchallenge positif comme des déterminants de l'imputabilité, ainsi que l'exclusion de maladies et médicaments concomitantes

* Les prescripteurs et dispensateurs ont l'obligation déontologique d'avertir les patients de ce risque lors de la première ordonnance

RECORD LINKAGE

Pharmaco-épidémiologie

« Record linkage between drug plan and hospital data »

« Method of assembling information contained in two or more records, eg in different sets of medical charts, and in vital records such as birth and death certificates. This makes it possible to relate significant health events that are remote from one another in time and place », according to UMC/WHO⁵⁷⁵

croisement de fichiers

« Croisement de dossiers hospitaliers avec les remboursements pharmaceutiques - Croisement entre données d'assurance médicament et données hospitalières »

* cette méthode sera de plus en plus utilisée avec l'usage grandissant de dossiers médicaux électroniques (*electronic health records, EHR*)

RECOVERY

Pharmacovigilance – Déchallenge positif – Imputation – Critère chronologique

= patient recovery from a drug adverse event (ADR) after stopping a suspect drug; aka *positive dechallenge* in ADR reporting jargon

récupération; résolution; déchallenge positif *en jargon de la pharmacovigilance*

* C'est un élément en faveur de l'imputabilité d'un produit suspect dans une observation clinique d'EIM, si certaines conditions sont respectées, notamment que l'événement indésirable (ÉI) n'en soit pas un qui se résolve spontanément et rapidement, et que le produit suspect n'ait pas une très longue demi vie (comme les diphosphonates ou l'amiodarone)

RED FLAG *Pharmacovigilance*

« To raise a red flag »

signal d'alarme / d'alerte; alerte; alarme

soulèvement de question; questionnement

« Soulever une question »

REEVALUATION OF IMPUTABILITY OF ADR REPORTS

AFTER A FOLLOW-UP

* 82 French physicians who had reported an ADR and whose patients had been followed-up, were queried for more information after a minimum lapse of 6 months. In 25% of the case reports, the initial causality assessment by the French pharmacovigilance staff was changed after receiving additional case details : the confidence in causality increased in 12%, decreased in 3% and disappeared in 10%...

It demonstrates that causality assessment may evolve when complementary features are obtained from the reporting physician (patient course after dechallenge, details about exposure to suspect drug, quest for alternatives causes)

ACCORDING TO EVALUATORS

Cases that have been published are accompanied by a causality assessment by the authors, but may usefully be re-assessed by

⁵⁷⁵ <http://www.who-umc.org/graphics/27400.pdf>

experts. This is what happened when staff from the French pharmacovigilance program re-analysed 118 ADR cases reported in a professional journal (La Nouvelle Presse Médicale) and where causality (imputability) was ranked on an empirical 3-point scale : doubtful (3%), plausible (21%) and likely (75%)...

Expert opinions differed with 28% of cases reported were rated doubtful, 25% plausible and 47% likely. Showing that imputability may differ according to the expertise of the assessors ; it is predictable that clinicians conscientious enough to fill an ADR report form may not have the training or the time for including all the information needed for a good causality evaluation

réévaluation de l'imputabilité des observations cliniques d'EIM

* Une fois reçu le signalement d'un effet indésirables suspecté d'être médicamenteux par un programme de pharmacovigilance, l'information contenue doit servir à *imputer*, c.a.d, à évaluer le niveau de confiance dans le lien de causalité entre l'événement indésirable et le produit suspect...

Quelle que soit la méthode utilisée (intuition, questionnaire, algorithme, table de décision) on peut grossièrement classer cette confiance dans un lien causal sur une échelle de rang (ordinaire) à 6 niveaux allant de +4 à -1:

- +4 ou > 95% de confiance correspond à *très probable, très vraisemblable* (definite)
- +3 ou >50% correspond à *probable, vraisemblable* (probable, likely)
- +2 ou <50% correspond à *possible, plausible* (possible, plausible)
- +1 ou < 5% correspond à *improbable, douteux* (unlikely, doubtful)
- 0 pour *ininterprétable par manque d'informativité* (unassessable)
- 1 ou 0% de confiance correspond à *exclue, incompatible* (ruled-out)

APRÈS UN SUIVI

La question se pose : l'imputabilité initiale peut elle évoluer dans le temps si on questionne le notificateur pour obtenir un complément d'information qui pourrait changer le degré de suspicion dans un sens ou l'autre ? La réponse est oui et vient de France. Boisseau et coll.⁵⁷⁶ ont questionné avec un suivi d'au moins 6 mois un total de 82 médecins notificateurs dont le devenir du malade était connu, afin d'obtenir des renseignements additionnels.

- a) Dans 43% des observations vérifiées, aucun élément nouveau n'est disponible (décès ; EIM disparu définitivement)
- b) Dans 32% des cas, une nouvelle information permet de *confirmer* l'imputabilité initiale
- c) Dans 12% l'imputabilité *augmente* d'un cran
- d) Dans 3% l'imputabilité *descend* d'un degré
- e) Dans 10% l'évolution du patient permet d'exclure l'imputabilité et de *disculper* le suspect

L'imputabilité est donc une notion évolutive avec le temps. D'où l'utilité voire la nécessité de relancer le notificateur quand le rapport initial a une grande valeur de signalement, celle-ci découlant d'une grande confiance dans la causalité (dite imputabilité intrinsèque) en présence d'une faible documentation préalable (dite imputabilité extrinsèque). L'évolution du patient après déchallenge, la recherche de causes alternatives et des précisions sur l'exposition au produit suspect, peuvent toutes procurer de nouveaux éléments d'informativité.

SELON L'ÉVALUATEUR

Les observations cliniques d'EIM publiées sont accompagnées de leur imputabilité by leurs auteurs, mais peuvent utilement être réévaluées par des experts. C'est ce que des pharmacovigiles du programme Français de notification spontanée ont fait en réanalysant 118 observations publiées dans un journal professionnel (La Nouvelle Presse Médicale) et où l'imputabilité avait été empiriquement classée en 3 rangs : douteux (3%), plausible (21%) and vraisemblable (75%)...

L'opinion des expert fut différente, alors que 28% des cas furent classées douteux, 25% plausibles et 47% vraisemblables. Démontrant que l'imputabilité peut différer en fonction de l'expertise des évaluateurs⁵⁷⁷

⁵⁷⁶ *Thérapie* 1980 35 : 577

⁵⁷⁷ Albin et coll. *Thérapie* 1980 ; 33(5) : 571

REFERENCE DRUG

« Tested against a reference antibiotic »

médicament de référence / standard / de comparaison

« Comparé à un antibiotique de référence »

REFERENCE RISK

Statistique

= Risk in a population of unexposed persons; also called *baseline risk*. Reference risk can be measured over time (*incidence*) or at a given time (*prevalence*). The unexposed population refers to a reference population, as closely comparable to the exposed population as possible, apart from the exposure⁵⁷⁸

risque de référence / initial / au départ / de base emprunt

REFERRAL BIAS

Essais

biais d'admission

REFRAMING

Analyse critique – Glissement sémantique

= changing the conceptual and/or emotional setting or viewpoint in relation to which a situation is experienced and to place it in another frame which fits the 'facts' of the same concrete situation equally well or even better, and thereby changing its entire meaning⁵⁷⁹

* In psychiatry for example, focusing on mental illness as a brain disease is a *reframing* of mental illness and reinforces the biological view that people's problems are the result of chemical imbalances. It is a sort of rhetorical device

« One of the best examples of this process had been the creation of the notion of *chemical imbalance*...The idea that serotonin was low in depression and restored to normal by treatment was resurrected within the marketing departments of Smith Kline Beecham, Lilly and Pfizer as part of the sales pitch for Paxil™, Prozac™ and Zoloft™ »⁵⁸⁰

reformulation; recontextualisation; resituation

* c'est une sorte d'artifice de rhétorique destiné à influencer la façon de penser – puis de prescrire – de la profession médicale

REFUTED SIGNAL

Pharmacovigilance

false signal

= found not to be a risk or potential risk after a signal work-up⁵⁸¹

signal réfuté / infirmé

REGIONAL PHARMACOVIGILANCE CENTER

Pharmacovigilance

Centre régional de pharmacovigilance; CRP

* En France leur intégration en Centres hospitalo-universitaires (CHU) présente plusieurs avantages⁵⁸²

a) on **analyse** chaque notification quant à l'informativité (*completeness, informativeness*) et l'imputabilité (*confidence in causality*)

b) la **proximité** avec les soignants hospitaliers permet de stimuler la déclaration et de compléter l'information depuis le dossier du patient

c) la pluridisciplinarité médecins-pharmaciens, le double rôle d'information et de pharmacovigilance, procurent une réelle **expertise** pour aider les soignants de toute la région à protéger leurs patients des EIM – protection relevant de la *prévention*

⁵⁷⁸ <http://www.who-umc.org/graphics/25301.pdf>

⁵⁷⁹ Watzlawick, P et al. *Change: Principles of Problem Formation and Problem Resolution*, New York: Norton ; 1974

⁵⁸⁰ *Pharmageddon*, page 59

⁵⁸¹ Barton Cobert 2013, quoting EMA=adopted CIOMS definitions, at <http://www.sentrx.com/2013/10/terminology-signals-potential-signals-risks-identified-risks-and-potential-risks/>

⁵⁸² *Prescrire*. 2011 ; 31(337) : 801

quaternaire

- c) on **renseigne** le notificateur depuis l'ensemble des données utiles à l'évaluation d'un EIM, incluant les études épidémiologiques et les déclarations spontanées
- d) on **enseigne** la pharmacovigilance aux étudiants en médecine et en pharmacie en joignant la pharmacologie aux données cliniques

« Le Centre de Pharmacovigilance a pour mission de :

- a) répondre aux questions sur le médicament (prescription, effets indésirables, efficacité démontrée, interactions médicamenteuses, utilisation chez le sujet à risque, pendant la grossesse, allaitement...)
- b) recevoir et analyser les notifications d'effets indésirables »⁵⁸³
- c) donner un *conseil thérapeutique* par un médecin quant à la conduite à tenir chez le patient victime de l'EIM rapporté

REGIONAL PHARMACOVIGILANCE OFFICE (NL)

Pharmacovigilance régionale – Pays-Bas

regional pharmacovigilance center

* Fred de Koning founded the first one in the 1980s and the concept spread throughout the Netherlands. In 1991 these offices were bundled in a single national organization named *Lareb*⁵⁸⁴

bureau régional de pharmacovigilance

REGISTRATION TRIALS

Règlementation

= clinical trials which are part of a *New Drug Application* dossier

* Of course the applicant only submits the one(s) with the best results, because regulations allow him to do so. Negative trials, if not published, will go unnoticed by the medical community. A source of perversion for pharmacotherapy knowledge and practice

essais du dossier d'AMM / du dossier de l'enregistrement

REGISTRY COHORT STUDY

Épidémiologie – Bases de données – Données secondaires

administrative database study; computerized health records study

étude de cohorte dans un registre / une base de données (médico-administratives)

REGRESSION TO THE MEAN

Statistique

régression à la moyenne

REGULATORY DATA

données technico-réglementaires / exigées par réglementation

= celles que le promoteur doit soumettre aux autorités pour l'obtention d'une AMM. La transparence exigerait qu'elles soient du domaine public

* Un médicament n'est pas seulement un principe actif, c'est toute l'information qui vient avec, c'est comme le rappelle Marc Girard,⁵⁸⁵ une indication, une posologie, des contre-indications, etc., et quand on dit qu'un médicament est 'défectueux' ce peut aussi souvent être une omission, une désinformation, une tromperie dans le RCP, qu'un problème de fabrication du produit

REGULATORY SIGNAL

Pharmacovigilance

= includes one or more of the following: unexpected AEs/SAEs, changes in severity, characteristics or frequency of expected

⁵⁸³ BIP 2012 No. 1 -

⁵⁸⁴ *Uppsala Reports* 54, July 2011, available on www.who-umc.org

⁵⁸⁵ Marc Girard. <http://www.rolandsimion.org/spip.php?article275>

adverse reactions (ARs), changes in outcomes of known ARs⁵⁸⁶

signal selon la réglementation

REGULATORY HURDLE

« To face the regulatory hurdle of a double-blind comparison »

épreuve réglementaire

« Affronter l'épreuve réglementaire d'une comparaison en double insu »

RELATIVE RISK

Statistique

risk ratio

« The ratio of risks in two groups. In intervention studies, it is the ratio of the risk in the intervention group to the risk in the control group. A risk ratio of one (1) indicates no difference between comparison groups. For undesirable outcomes, a risk ratio that is < 1 indicates that the intervention was effective in reducing the risk of that outcome »⁵⁸⁷ - A relative risk of 0.80 in a treated group is equivalent to a relative risk reduction of 0.20 or 20%

risque relatif

= taux d'un événement indésirable dans un groupe traité ou exposé, divisé par celui d'un groupe témoin; synonyme de *rapport des incidences*; proche du *rapport de risque instantané* (hazard ratio) et de *ratio des risques* (risk ratio) et de rapport des cotes (odds ratio) avec quelques nuances statistiques

= rapport des risques absolus observés dans deux groupes, ou encore risque absolu dans le groupe intervention divisé par celui dans le groupe témoin

* il mesure la force de l'association entre une variable déterminante (un traitement antibiotique, une exposition au tabac, une caractéristique telle que l'âge...) et une variable déterminée ou risque (d'événement indésirable). Il doit être accompagné de son intervalle de confiance. Il peut être utilisé dans l'analyse *explicative* d'une étude mais pas tout seul lors d'une interprétation *pragmatique* (décision de prescrire)

* Son utilisation abusive dans les articles et les sommaires d'essais cliniques à visée pragmatique est trompeuse, voire honteusement trompeuse

RELATIVE RISK REDUCTION; RRR

Statistique – Interprétation explicative – Essais - Épidémiologie

= complement of the rate of an undesirable event in a treated group, *divided* by the rate in a control group

= reduction of adverse events rate achieved by a treatment, expressed as a proportion of the control rate; in other words, the difference in event rates between control and treatment groups, *divided* by the event rate in the control group⁵⁸⁸

* For example, if death is the undesirable event, a death rate of 0.8 (or 8%) in a control group and of 0.6 (or 6%) in a treated group is equivalent to a 25% RRR, since $8 - 6 = 2$ (the complement) and $2 / 8 = 0.25$ or 25%

* RRR belongs to explanatory, proof of concept trials, and to several epidemiological studies, but not to pragmatic trials aiming at driving clinical decisions

« The inclination to use a particular drug therapy is greatest when results are given as a RRR and least when they are given as a NNT ... RRR is an insufficient measure of clinical significance⁵⁸⁹»

« Treatment decisions should be based not on the RRR but on the ARR or, even better understood by non statisticians, its reciprocal, the number needed to treat or NNT⁵⁹⁰»

réduction relative du risque; réduction du risque relatif

⁵⁸⁶ Barton Cobert 2013, quoting EMA=adopted CIOMS definitions, at <http://www.sentrx.com/2013/10/terminology-signals-potential-signals-risks-identified-risks-and-potential-risks/>

⁵⁸⁷ <http://www.cochrane.org/glossary/5#term85>

⁵⁸⁸ Laupacis et al. *NEJM* 1998 ; 318(26) : 1728

⁵⁸⁹ Joel Lexchin. *CFM/MFC* 2003;49 :1587

⁵⁹⁰ Bernard MY Cheung. *Lancet* 2008;371 :94

= complément du taux d'un événement indésirable dans un groupe témoin et celui d'un groupe traité, *divisé* par celui dans un groupe témoin. Si le taux de mortalité est de 10% chez les témoins et 5% chez les traités, le complément est 5%, et $5 / 10 = 0.5$ ou 50%

* Cette statistique, dérivée de la *division* de deux taux, est importante dans l'approche *explicative* d'une comparaison, d'une analyse; mais comme elle ne tient pas compte de la fréquence naturelle dans la population étudiée (le groupe témoin), elle s'avère insuffisante dans l'approche *pragmatique* qui doit se fonder sur la *réduction du risque absolu*, dérivée elle-même de la *soustraction* de deux taux, pour pouvoir valablement étayer une directive clinique

* Prendre note que si une différence est statistiquement significative, les réductions relatives et absolues du risque le sont également car elles sont dérivées des mêmes données primaires

* Noter aussi que si une méta-analyse peut donner de la signification statistique à une différence relative et ainsi conforter la validité interne (confiance dans la causalité), elle ne peut pas améliorer la validité externe (pertinence de l'ampleur du bénéfice) si la supériorité minimale cliniquement significative n'est jamais atteinte

RELEVANCE OF COMPARATOR

Essais – Validité externe

« In Study 329, of paroxetine (Paxil™, Seroxat™) the consent form tells parents and children that the child will not be exposed to any danger or risks beyond what would be found in normal clinical practice – but the protocol for the study involved **an attempt to force titrate children** up to a dose of 300 mg of imipramine. This is double the standard dose used for adults – at least in Europe. One reasonable hypothesis as to why, was that it was an effort to make Paxil™ look good. Pretty grim if it was »⁵⁹¹

* In the pragmatic interpretation of a trial (to estimate external validity), the comparison product must be relevant to standard practice in pharmacotherapy. Promoters are tempted to use

- a) a lower than usual dose of the comparison drug, as a trick for demonstrating superior benefit from their study drug or
- b) a higher dose than usual of the comparator, for demonstrating superior safety from their own product, as in study 329

pertinence du comparateur

RELEVANCE OF TRIAL PARTICIPANTS

Essais

pertinence des sujets de recherche

* les participants à un essai clinique (en situation expérimentale forcément artificielle) ne sont pas les mêmes que les patients en pratique médicale courante (en situation clinique). Plus la sélection est serrée, plus la validité externe (applicabilité) s'en trouve affaiblie...

RELEVANT RESULT

Analyse pragmatique – Validité externe

résultat pertinent

= ayant une signification pratique, en situation de soins

* Une différence absolue sous traitement est un résultat pertinent, une différence relative ne l'est pas tant qu'on n'utilise pas la fréquence chez les témoins pour calculer la différence absolue

RELIABILITY OF TRIAL DATA

Analyse critique

* internal consistency between repeated presentations of same results, in a study report, is an argument in favor of reliability of data

* external consistency with prior knowledge, publications, regulatory documents, etc., in a study report, is an argument in favor of reliability of data

fiabilité des données d'essai

⁵⁹¹ David Healy 18.11.2013

REPLICABLE DATA

Épistémologie

« Science is not value free, it is about replicable data »⁵⁹²

données reproductibles

* les données des méga-essais sponsorisés ne peuvent pas être reproduites car personne n'en a les moyens, autres que les mondiales du médicament, et elles le savent

REPLICATION OF PREVIOUS RESEARCH

« Replication of previous research is a core principle of science... Researchers at Bayer could not replicate 43 of 67 [64%] oncological and cardiovascular findings reported in academic publications. Researchers at Amgen could not reproduce 47 of 53 [89%] landmark oncological findings for potential drug targets »⁵⁹³

reproduction (du résultat) d'une recherche antérieure

* quand un résultat ne peut être reproduit, quelqu'un s'est trompé quelque part..,

REPORTING

Pharmacovigilance

spontaneous ADR reporting

« Spontaneous reporting is the cornerstone of pharmacovigilance »

notification; signalement; annonce (CH); déclaration

« La notification spontanée est la pierre angulaire de la pharmacovigilance »

REPORTING AND MONITORING SYSTEM

Pharmacovigilance

système de déclaration et de surveillance

REPORTING BIAS

See PUBLICATION BIAS

REPORTING CRITERIA OF AN ADVERSE DRUG REACTION

Règlementation - Pharmacovigilance

* Drug agencies require manufacturers to submit any report containing each of the following four criteria:

- a) an identifiable patient
- b) an identified reporter, with some address allowing follow-up
- c) a specific suspected drug product, by brand or generic name
- d) an adverse event

critères de notifiabilité / de déclaration d'un effet indésirable médicamenteux

- a) un patient identifiable
- b) un déclarant identifié et un type d'adresse permettant un suivi
- c) un produit spécifique, par nom de marque ou dénomination commune
- d) un événement indésirable

REPORTING DATABASE *n*

Pharmacovigilance

base de données des rapports

REPORTING ERROR

Éthique d'entreprise - Pharmacovigilance

erreur de déclaration

* excuse parfois présentée aux autorités de réglementation et aux journalistes d'enquête par des fabricants qui ont 'omis' de rapporter des EIM compromettant pour leurs chiffres de ventes

⁵⁹² *Pharmageddon*, page 116

⁵⁹³ Ioannidis et al. *Lancet* 2014 ; 383(9912): 166 - doi:10.1016/S0140-6736(13)62227-8

REPORTING FORM

Pharmacovigilance

fiche de notification (FR) / de déclaration; formulaire de signalement (BE) / d'annonce (CH)

REPORTING FREQUENCY INCREASE

Pharmacovigilance

augmentation du taux de notification

* Se dit en pharmacovigilance de l'augmentation du nombre des notifications d'un EIM particulier - ou des EIM associés à un produit - dans une zone géographique et un espace temporel. La FDA lui donne un sens réglementaire défini par une augmentation de 100% du nombre de notifications, ajusté au volume des ventes par rapport à une période précédente, pour un EIM grave, libellé (attendu) ou non...

En général, une augmentation de fréquence peut servir de *signal* et éventuellement déclencher une *enquête* de pharmacovigilance

REPORTING INTERVAL

Rapports périodiques de pharmacovigilance

intervalle de compte-rendus / de mises à jour

REPORTING OBLIGATIONS

Pharmacovigilance – Règlementation

obligations (en matière) de déclaration / de signalement / de compte-rendu / de rapports

REPORTING ODDS RATIO ; ROR

Notification spontanée – Exploitation de données – Statistique – Analyse de signaux - Pharmacovigilance

* A signal is detected, if the lower bound of the 95% two-sided confidence interval exceeds 1 – A frequentist metric

rapport de cote des signalements

REPORTING OF COIs IN META-ANALYSES OF DRUG RANDOMIZED CLINICAL TRIALS

Transparence – Méta-analyses

« Of 29 meta-analyses reviewed, which included 509 RCTs, only 2 meta-analyses (7%) reported RCT funding sources; and 0 reported RCT author-industry ties or employment by the pharmaceutical industry. Of 318 meta-analyzed RCTs that reported funding sources, 219 (69%) were industry funded; and 91/132 (69%) that reported author financial disclosures had 1 or more authors with pharmaceutical industry financial ties...

In 7/29 meta-analyses reviewed, 100% of included RCTs had at least 1 form of disclosed COI (pharmaceutical industry funding, author-industry financial ties, or employment), yet only 1 of these 7 meta-analyses reported RCT funding sources, and 0 reported RCT author-industry ties or employment...

In conclusion, among a group of meta-analyses of pharmacological treatments published in high-impact biomedical journals, information concerning primary study funding and author COIs for the included RCTs were only rarely reported »⁵⁹⁴

divulgarion des conflits d'intérêts dans les méta-analyses d'essais cliniques randomisés de médicaments

REPORTING OF INDIVIDUAL PATIENT DATA

Essais

« Clinical study reports are a distillation and summary of the raw data from a trial, but, importantly, are unabridged reports that can be thousands of pages in length. They should report a trial's background and rationale, methods, results, and discussion and also include important study documents such as the analysis plan, randomisation schedule, study protocol (with a list of deviations and amendment history), detailed case histories for patients who have adverse events, example case report forms, and list of ethics committees who approved the research...

The *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*

⁵⁹⁴ Roseman et al. *JAMA* 2011; 305(10): 1008 - doi: 10.1001/jama.2011.257 - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21386079>

has attempted to standardise the layout of clinical study reports. 'Individual patient data' refer to datasets in which data are presented for each participant rather than in aggregate form. They are commonly stored in computerised databases. 'Summary results' are when you present measurements for groups of subjects rather than individual subjects, e.g. average height of all women in the placebo group »⁵⁹⁵

compte-rendu / présentation des résultats individuels

* par opposition aux résultats regroupés

REPORTING OF TRIAL OUTCOMES

Analyse critique - Essais

«The reporting of trial outcomes is not only frequently incomplete but also biased and inconsistent with protocols... 50 per cent of efficacy and 65 per cent of harm outcomes per trial are incompletely reported »⁵⁹⁶

« Bias in reporting of end points of efficacy and toxicity in randomized, clinical trials for women with breast cancer. Of 164 included trials, 33% showed bias in reporting of the primary end point and 67% in the reporting of toxicity. The primary endpoint was more likely to be reported in the concluding statement of the abstract when significant differences favoring the experimental arm were shown; 59% of 92 trials with a negative primary endpoint used secondary end points to suggest benefit of experimental therapy...

Only 32% of articles indicated the frequency of grade 3 and 4 toxicities in the abstract. A positive primary endpoint was associated with under-reporting of toxicity »⁵⁹⁷

présentation / compte-rendu / déclaration des résultats d'essais

« La présentation des résultats des essais est non seulement souvent incomplète voire trompeuse et sans accord avec les protocoles... 50% des résultats sur l'efficacité et 65% de ceux sur la toxicité souffrent d'une présentation tronquée »

« Outre l'absence de rigueur intellectuelle des essais cliniques, la manière dont les résultats sont communiqués fait l'objet de nombreuses manipulations »⁵⁹⁸

REPORTING PERIOD

Pharmacovigilance – Règlementation

* for Periodic Safety Update Reports, for national ADR reporting rates...

« The period covered is ended by the lockpoint date »

période de référence / de notification / de déclaration / visée (par le rapport) / du rapport / de rapport

« La période couverte se termine à la date de clôture »

REPORTING PERSON

Pharmacovigilance

personne déclarante; notificateur; notificatrice

REPORTING PRACTICES

Pharmacovigilance – Médecine pharmaceutique

pratiques d'établissements de rapport

REPORTING PROGRAM

Pharmacovigilance

programme de déclaration

REPORTING RATE

Pharmacovigilance

taux de notifications / de signalements

* d'effets indésirables soupçonnés d'être médicamenteux

⁵⁹⁵ Doshi et al. *BMJ* 2012 ; 344: d7898 at <http://www.bmj.com/content/344/bmj.d7898>

⁵⁹⁶ AW Chan. *JAMA* 2004;291(20):2457

⁵⁹⁷ <http://annonc.oxfordjournals.org/content/early/2013/01/04/annonc.mds636.full.pdf>

⁵⁹⁸ Oscar Grosjean, communication

REPORTING REGULATION VIOLATION

Pharmacovigilance - Règlements

manquement aux règles de signalement

REPORTING REQUIREMENT

Pharmacovigilance – Règlements

obligation de déclaration; exigences (en matière) de déclaration; obligation de rendre compte

REPORTING SHORTCUTS IN STRUCTURED CASE REPORTS CAUSALITY ASSESSMENT

Imputation – Notification spontanée – Casuistique - Pharmacovigilance

* refers to causality relevant data of individual case safety reports (ICSR), from spontaneous reporting of marketed products, or compulsory reports from clinical trials. Part of drug safety *casuistics*. A few clinical vignettes follow, borrowed from the Dutch pharmacovigilance :⁵⁹⁹

« Patient A was a female over 70 years (Sex and Age), who developed hot flushes (Adverse Event) one day (Time To Onset) after start of fluoxetine (Suspect Drug) for a depressive episode (CoMorbidity). She also used lorazepam, promethazine syrup, furosemide and captopril (CoMedications number). Fluoxetine was withdrawn (Dechallenge), the outcome is unknown. The patient experienced the same reaction in the past (Prechallenge) after taking fluoxetine »

Shortcut : **AE** hot flushes, **SD** fluoxetine, **SA** F70, **TTO** 1d, **De** ?, **Pre+** fluoxetine, **CoMed** 4, **CoMor** depression.

In other words : hot flushes starting one day after 1st dose of fluoxetine in a 70 year old depressed woman taking four other medications ; dechallenge unknown and a history of same reaction to same suspect drug

« Patient B is a female between 41 and 50 years with flushing one day after start of fluoxetine for a panic disorder. Fluoxetine was withdrawn and the patient recovered. No comedication was reported »

Shortcut : **AE** hot flushes, **SD** fluoxetine, **SA** F45, **TTO** 1d, **De+**, **CoMed** 0, **CoMor** panic disorder

« Patient C is a male between 51 and 60 years with depression, who used amlodipine, losartan, diclofenac/misoprostol and oxazepam. Five days after start of paroxetine, he developed hot flushes that recovered after withdrawal of the drug »

Shortcut : **AE** hot flushes, **SD** paroxetine, **SA** M55, **TTO** 5d, **De+**, **CoMed** 5, **CoMor** depression

« Patient D is a female between 11 and 20 years with depression, who experienced hot flushes 6 weeks after start of fluoxetine. She also used quetiapine. The dose of fluoxetine was not changed and the outcome is unknown. The patient experienced the same adverse drug reaction with escitalopram in the past »

Shortcut : **AE** hot flushes, **SD** fluoxetine, **SA** F15, **TTO** 6w, **Pre+** escitalopram, **CoMed** 1 quetiapine, **CoMor** depression

raccourcis des critères d'imputation en casuistique de pharmacovigilance / en compte-rendu d'observations cliniques de pharmacovigilance

* concerne l'imputation des rapports individuels de pharmacovigilance aussi appelés rapports d'observation clinique d'EIM

AE = événement indésirable [Adverse Event]

SD = produit suspect [Suspect Drug]

SA = sexe et âge (approximatif) du patient [Sex and Age]

TTO = délai d'apparition (entre la dose critique et le début de l'événement indésirable) [Time To Onset]. En minutes, heures, jours, semaines, mois, années...

TTO ? = délai d'apparition inconnu

De = déchallenge (cessation du produit suspect);

De ? = sans information sur la cessation du produit, ou sur l'évolution si l'arrêt est rapporté

⁵⁹⁹ http://www.lareb.nl/LarebCorporateWebsite/media/publicaties/kwb_2011_2_ssri.pdf

De - = déchallenge négatif (persistance de l'événement indésirable après l'arrêt);
De + = déchallenge positif (résolution de l'événement indésirable après l'arrêt);
TTD = délai de disparition (par exemple *TTD 4j* = début de résolution en 4 jours) [Time To Disappearance]. En heures, jours, semaines, mois...

Re = rechallenge (réintroduction du produit suspect);
Re ? = rechallenge d'évolution inconnue
Re - = rechallenge négatif (l'événement indésirable ne réapparaît pas après réintroduction du produit suspect);
Re + = rechallenge positif (l'événement indésirable réapparaît après réintroduction);
TTR = délai de réapparition (par exemple *TTR 2 jours* = réapparition en 2 jours) [Time To Reappearance]

Pre = préchallenge (exposition antérieure / préalable du patient au produit suspect ou à un produit de même classe)
[Prechallenge]
Pre ? = préchallenge inconnu ou d'évolution inconnue
Pre - = préchallenge négatif (exposition préalable sans événement indésirable);
Pre + = préchallenge positif (exposition antérieure suivie de l'événement indésirable)
TTO Pre = délai d'apparition après préchallenge (*TTOPre 4j* = apparition préalable en 4 jours). En min, hre, jr, sem, mois, année
[Time To Onset after Prechallenge]

CoMed = nombre de médicaments concomitants; nommer tout co-suspect potentiel [CoMedications]
CoMor = comorbidité(s); nommer au moins l'indication du produit suspect [CoMorbidities]. Ajouter s'il y a lieu un terrain allergique, une insuffisance rénale, une étiologie alternative de l'événement indésirable, etc.

REPORTING SYSTEM

Pharmacovigilance

système de notification / de pharmacovigilance

REPORTING TRESHOLD

Pharmacovigilance - Règlementation

seuil de déclaration

Voir aussi REPORTING CRITERIA

REPRODUCIBILITY OF RESULTS

« It is important to reward scientists on the basis of good quality of research and documentation, and *reproducibility* of results, rather than statistical significance »⁶⁰⁰

reproductibilité des résultats

* Le critère de *reproductibilité* est une des conditions sur lesquelles le philosophe Karl Popper distingue le caractère scientifique d'une étude⁶⁰¹

REPROTOXIC

Tératovigilance

reprotixique

= toxique pour la reproduction

RESCUE COUNTRY

Délocalisation – Essais cliniques

« If studies in the USA suggest that a drug has no benefit, trials from abroad can often be used in their stead to secure FDA approval... there's even a term, *rescue countries*⁶⁰²» such as India, China...

pays de sauvetage

⁶⁰⁰ Ioannidis et al. *Lancet* 2014 ; 383 : 166

⁶⁰¹ Wiki

⁶⁰² Barlett DL & Steel JB. *Deadly Medicine*. *Vanity Fair* January 2011, <http://www.vanityfair.com/politics/features/2011/01/deadly-medicine-201101>

* Ces pays peuvent être de type émergents, dont les traditions éthiques et scientifiques en recherche clinique sont elles aussi en développement...

RESEARCH FINDING

Épistémologie

= research result that reaches a desired level of statistical significance or other criterion that makes it to be deemed 'positive' or otherwise noteworthy⁶⁰³

résultat positif; découverte scientifique (même petite); observation significative (statistiquement ou autrement)

* par opposition à un *résultat négatif*

RESEARCH OUTCOMES SELECTION

Critères d'évaluation - Essais

"Long-term outcomes, quality of life, and survivorship issues are less likely to be addressed by industry-designed trials focused on drug or device approval⁶⁰⁴"

choix des critères d'évaluation / de jugement / d'efficacité

* les critères de jugement intermédiaires, de substitution, sont préférés par les industriels pour raccourcir la durée, et partant les coûts, des essais cliniques de leurs produits. Mais ils ont peu ou pas de pertinence – affaiblissant ainsi la validité externe - en comparaison avec des critères cliniques. À titre d'exemple, en diabétologie on se rabat sur le contrôle glycémique au lieu d'utiliser des critères pertinents comme la prévention des complications micro et macro vasculaires

* les critères dits 'durs' (*hard endpoints*) sont plus valides – renforçant ainsi la validité interne - que les critères 'mous, flous' (*soft endpoints*) pour deux raisons : leur mesure est plus fiable et objective (un infarctus mortel est 'dur'), et il y a moins de risque de facteur confondant (une angioplastie est plus 'molle', car la décision est influencée par le seuil de douleur du patient, la proximité d'un centre de soins tertiaires et l'attitude du cardiologue de garde)

RESEARCH PUBLIC-PRIVATE PARTNERSHIP

Financement de la recherche

« Questions that are important to society and health research, but are of little commercial value, are not addressed⁶⁰⁵ »

partenariat public-privé (PPP) en recherche médicale

« La recherche médicale est organisée autour des firmes, la *recherche publique* étant organisée comme une simple forme d'assistance à la recherche privée... Pourtant seule une recherche indépendante sans but lucratif peut permettre la réalisation d'essais cliniques libres de toute considération commerciale...

« Tant que les firmes tiendront les cordons de la bourse, le savoir médical se construira de manière sélective, comme un argument de vente, non pas comme un savoir critique visant à améliorer la santé publique... Tant que les institutions publiques continueront à promouvoir les *partenariats* avec des firmes subventionnaires, la porte restera ouverte pour la poursuite la **corruption institutionnelle** de la recherche scientifique »⁶⁰⁶

* Ce financement en PPP :

- a) oriente les questions posées et favorise des protocoles ayant des objectifs souvent plus mercantiles que sanitaires
- b) influence la conception, la conduite, la surveillance, l'analyse-interprétation, la présentation, la diffusion des recherches;
- c) accorde la propriété intellectuelle des résultats à des entreprises privées qui peuvent les conserver au secret, les revendre au plus offrant, les exploiter à des prix abusifs

* à titre d'exemple les fonds investis par Génome Québec proviennent des gouvernements et de partenaires privés. Son PDG en 2012 fut précédemment vice-président du développement *industriel* de Génome Canada; ainsi que directeur du développement des *affaires* et des partenariats internationaux avec l'*industrie*, le capital de risque et les fondations, au sein du Conseil de recherches médicales du Canada⁶⁰⁷

⁶⁰³ Ioannidis JPA, 2010

⁶⁰⁴ Robert C Young. <http://content.nejm.org/cgi/content/full/NEJMp1005843?query=TOC>, *NEJM* 16.06.2010

⁶⁰⁵ Yusuf, 2007

⁶⁰⁶ Marc-André Gagnon. *Prescrire* 2012 ; 32(342) : 313

⁶⁰⁷ *La Presse Affaires* (QC). 28.1.2011, page 3

* Autre exemple : on voit parfois la suggestion, aberrante, de laisser le partenaire industriel donner son imprimatur à la formation des chercheurs, incluant en éthique de la recherche (sic)

RESEARCH SITE

Essais

lieu de recherche

* lors d'un essai clinique multicentrique, plusieurs lieux sont mis à contribution, comme des hôpitaux, cliniques, cabinets

RESIDUAL EFFECT

Essais

carry-over effect

« In a cross-over trial, the persistence, into a later period of treatment, of some of the effects of a treatment applied in an earlier period »⁶⁰⁸

effet résiduel / de rémanence

* Cet effet potentiel doit être pris en compte dans les essais en chassé-croisé et aussi dans les essais comportant la cessation d'un traitement préalable à la randomisation. C'est l'objectif d'une période d'épuration (*washout period*)

RESTORING INVISIBLE AND ABANDONED TRIALS⁶⁰⁹ ; RIAT (UK ; USA)

Transparence

restauration des essais non publiés et abandonnés

REVERSE CAUSALITY

Épidémiologie

causalité inverse

REVERSE CAUSATION

Épidémiologie

reverse causality

causalité inverse

RIGGING OF DRUG TRIALS

Éthique de la recherche

« Numerous studies have shown that **companies rig drug trials** or **misreport results** to gain licences »⁶¹⁰

truquage des essais cliniques

« De nombreuses études ont démontré que les industries truquent les essais cliniques ou faussent la présentation des résultats pour obtenir des autorisations » dénoncé en 2013 l'éditeur d'un quotidien de la Colombie Britannique (CA)

RISK

= a product of the probability and the impact. Probability is the evaluated likelihood or frequency of a particular outcome actually happening. Impact is the evaluated effect or result of a particular outcome actually happening⁶¹¹

risque

* si la probabilité de prolongation de l'intervalle QT (sur l'ÉCG) en prenant tel médicament est de 1%, et que 10% des prolongations provoquent une syncope, le risque de syncope est de 0,1% ou 1/1000

RISK *Statistique*

1. incidence (density) of an adverse event in a population; frequency over time

Épidémiologie

risque; (densité d') incidence

⁶⁰⁸ <http://www.cochrane.org/glossary/5#term135>

⁶⁰⁹ Doshi et al. *BMJ* 2013; 346: f2865 - on line June 2013 at <http://www.bmj.com/content/346/bmj.f2865> - doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f2865>

⁶¹⁰ <http://www.timescolonist.com/opinion/editorials/editorial-assessing-drugs-a-vital-function-1.96482>

⁶¹¹ Neil Arya, 2007

2. probability of an adverse event in a patient

Pharmacoépidémiologie clinique

risque

RISK DIFFERENCE

Statistique

rate difference

* *risk* being taken as the rate of an undesirable event, the difference is arithmetic, between two groups or populations

différence de risque

différence de taux *si l'événement est indésirable*

RISK MANAGEMENT PLAN

Règlementation - Pharmacovigilance

risk management system; RMS

plan / système de gestion des risques

* Au niveau réglementaire (agences, fabricants), ce plans servent, avec des succès mitigés, à excuser et pallier l'insuffisance de l'évaluation des effets indésirables avant l'AMM. Cette dérogation est due au raccourcissement de la période d'évaluation des dossiers cliniques pré-AMM par les Agences, raccourcissement imposé par les promoteurs qui s'acquittent de redevances (*users' fees*) croissantes, au détriment de la sécurité des futurs consommateurs exposés aux nouveautés ou à leurs nouvelles indications

* Trop souvent 'la vitesse [d'autorisation] tue', quand des EIM fatals ne sont découverts qu'après une AMM prématurée; les RMS servent de paravent aux AMM prématurées

RISK REDUCTION SETTING SAFETY

Pharmacovigilance

sécurité en contexte préventif

RISK THRESHOLD FOR DIAGNOSIS

seuil du risque pour le diagnostic

RISK THRESHOLD FOR TREATMENT

seuil du risque pour le traitement / à traiter / justifiant une indication

ROBUST EVIDENCE

preuves solides

RULE OF THREE WHEN A GIVEN ADR IS NOT DETECTED IN TRIALS

Essais - Puissance statistique

règle de trois quand un EIM donné n'est décelé en cours d'essai

* L'absence d'un EIM dans une série de patients exposés ne veut pas dire qu'ils ne surviendra pas dans une population élargie. Les statisticiens nous disent qu'il faudrait exposer 3000 patients pour avoir 95% de chances de déceler au moins un cas d'EIM dont l'incidence réelle serait de 1/1000, c'est la 'règle de 3'; il faudrait exposer 4600 patients pour avoir 99% de faire cette détection en vertu de la 'règle de 4,6' basée sur la loi de Poisson que les statisticiens appliquent aux événements rares

La règle de trois est une expression de la puissance statistique, proposée par le montréalais Hanley, aussi désigné *Règle du triple* ou *Règle des trois*. Quand aucun cas d'un EIM donné n'est observé chez N patients exposés à un produit, on peut conclure avec $[1 - \alpha/2]$ de confiance que le taux d'incidence de cet EIM ne dépasse pas $3/N$ si $\alpha = 0,05...$

Par exemple si aucun des 300 malades exposés à un nouvel AINS ne présente d'hémorragie digestive fatale, on peut affirmer avec 95% de confiance (seulement 5% de chances de se tromper), que le vrai taux ne dépasse pas $3/300$ [ou $1/100$]. Il en découle que pour exclure à ce niveau de confiance un risque de $1/10\ 000$ il faudrait avoir observé 30 000 patients exposés et

idemnes de cet EIM

Le nombre 3 est dérivé de la loi de Poisson qui permet d'obtenir la limite supérieure d'un intervalle de confiance du risque, quand le nombre d'EIM observés est de zéro. On calcule le logarithme naturel (Ln) de la valeur négative de α bilatéral⁶¹²

Pour une confiance de 80%, ou 20% de risque de se tromper, $\text{Ln}(-0,2) = 1,6$

Pour une confiance de 90%, ou 10% de risque de se tromper, $\text{Ln}(-0,1) = 2,3$

Pour une confiance de 95%, ou 5% de risque de se tromper, $\text{Ln}(-0,05) = 3$

Pour une confiance de 99%, ou 1 % de risque de se tromper, $\text{Ln}(-0,01) = 4,6$

L'effectif des essais de phase III varie autour de 2500 patients. Au cours des phases III de produits introduits en GB entre 1987 et 1989 la médiane était de 1528 patients.⁶¹³ Il est rare qu'un effectif dépasse 5000. L'effectif moyen des phases III pour un AINS était en 1994 de 2128 patients en Europe, 2732 aux ÉU et 1651 au Japon.⁶¹⁴ Si un EIM ne survient pas chez 2500 patients exposés, il y a 95% de probabilité que sa vraie fréquence soit inférieure à 1/833 et 99% de confiance qu'elle soit inférieure à 1/543

RULED IN

* said of a pathology detected by a highly specific test, with few false-positive results

confirmé

= par un résultat positif d'un test de haute spécificité (ayant peu de faux positifs)

RULED OUT

* said of a pathology not detected by a highly sensitive test (with few false negative results)

exclu

= par le résultat négatif d'un test doté d'une haute sensibilité, i.e. avec peu de faux négatifs

SAFETY ALERT

Pharmacovigilance

« MedWatch Safety Alerts for Human Medical Products (USA) »

alerte de pharmacovigilance

* Elle est habituellement lancée par une agence du médicament ou un fabricant ou les deux, pour informer les professionnels et usagers d'un risque nouvellement découvert

« Alertes MedWatch de pharmacovigilance pour les produits médicaux à usage humain (ÉU) »

SAFETY CHECKPOINTS

Essais – Pharmacovigilance expérimentale

contrôles de sécurité

= vérifications fréquentes et sensibles, tout au long d'un essai, de critères de nocivité potentielle

SAFETY CONCERNS

Pharmacovigilance

inquiétudes sur la sécurité

SAFETY DATA

Pharmacovigilance

données de pharmacovigilance

SAFETY DELAYED, SAFETY DENIED

une pharmacovigilance en retard est un déni de la sécurité

⁶¹² Hanley. *JAMA* 1983; 249: 1743 – Bégaud 1995

⁶¹³ Rawlins. *Bull Roy Coll Physicians* 1991; 302: 223

⁶¹⁴ Homma. *DIJ* 1994; 28: 413

SAFETY ENDPOINT

Voir SAFETY OUTCOME

SAFETY ENDPOINT

Critère de jugement

Voir aussi SAFETY PHARMACOLOGY

critère de sécurité

= critère d'évaluation de la sécurité d'un médicament expérimental, en phase pré-clinique ou clinique

SAFETY INFORMATION

Pharmacovigilance

information de pharmacovigilance

SAFETY OF A DRUG

Pharmacovigilance

innocuité / sécurité d'un médicament

SAFETY OF NEW DRUGS

AMM – Pharmacovigilance

"Just because the FDA decides to leave a particular drug on the market does not, by any stretch of the imagination, mean it is totally safe. The **denial and misinformation** regarding drugs on the market today is concerning⁶¹⁵"

"51% of drugs have *label changes* because of major safety issues discovered after marketing, 20% get new *black box warnings* after marketing, and 3-4% are ultimately *withdrawn* for safety reasons⁶¹⁶"

"For all newly-licensed drugs, confidence about safety can only be *provisional*⁶¹⁷"

la sécurité des nouveaux médicaments

SAFETY OFFICER

Règlementation

responsable de pharmacovigilance

* se dit d'un professionnel de santé employé de l'industrie, d'une Agence. Il peut être de formation médicale, pharmaceutique, pharmacologique. Les scientifiques de l'industrie du médicament vivent quotidiennement la contradiction entre les impératifs de leur déontologie et les exigences de leur loyauté envers l'employeur et son conseil d'administration...

Quelques uns deviennent des *dénonciateurs* après leur retraite, ou encore avant leur retraite au risque d'en être pénalisés par un congédiement ou un transfert dans un autre département

SAFETY OFFICER IN A COMPANY

Pharmacovigilance industrielle

pharmacovigilant dans une firme; responsable de (la) pharmacovigilance en entreprise

SAFETY OUTCOME

Vigilance –

safety outcome criteria; safety endpoint

critère de sécurité; critère d'évaluation de la sécurité

SAFETY PHARMACOLOGY

Mise au point pré clinique

= assessment of the effects of a drug on vital functions, such as cardiovascular, central nervous and respiratory systems, of the

⁶¹⁵ Ray Strand

⁶¹⁶ Brian L Strom. *JAMA* 2006;295(17):2072

⁶¹⁷ Gillian Shenfield. *Australian Prescriber* 2005;28(3):54

nimal⁶¹⁸

pharmacologie de sécurité

= étude de toxicité sur préparations animales ou animaux entiers pour déceler un possible effet toxique déjà remarqué en clinique avec d'autres produits ainsi que sur les fonctions vitales

* Ainsi on peut vérifier en laboratoire l'effet sur la conduction cardiaque de produits appartenant à une classe pharmacologique ayant déjà provoqué des troubles du rythme chez l'homme; si tel est le cas, la mise au point prendra fin avant même de débiter l'expérimentation clinique. L'exemple type est l'étude de la conduction cardiaque de produits expérimentaux susceptibles de causer un allongement de l'intervalle QT (à l'ECG) et éventuellement de *torsades de pointe* (type d'arythmie) potentiellement fatales

SAFETY PROFILE

Pharmacovigilance

side-effects / adverse reactions / toxicity / safety profile ; spectrum of adverse reactions

profil de pharmacovigilance / d'effets indésirables / de toxicité / de sécurité / d'innocuité

N.d.T. de *sécurité*, ainsi que d'*innocuité* sont légèrement tendancieux, utilisés par les promoteurs et les agences à la recherche de rectitude, véhiculant ainsi un message favorable au produit même quand les risques bouleversent le rapport bénéfice-risque

SAFETY REPORT

Pharmacovigilance - Règlementation

rapport de sécurité / sur la sécurité

SAFETY RESULTS

Essais

résultats de pharmacovigilance / sur la sécurité

SAFETY SPECIFICATIONS

Pharmacovigilance - Monographie

profil de sécurité d'emploi; renseignements de pharmacovigilance

SAFETY STOPPING RULES

Essais

* important feature of a trial's protocol involving risks, or involving such benefit as making it unethical to leave the control group untreated

règles d'arrêt pour raison de sécurité

* élément important du protocole d'un essai thérapeutique comportant des risques, ou impliquant un tel bénéfice qu'il serait non éthique de laisser le groupe témoin sans traitement

SAFETY STUDIES

Pharmacovigilance

études d'innocuité / de pharmacovigilance

SAMPLE

échantillon

= sous-ensemble d'une population-source dans lequel une étude est menée⁶¹⁹

SAMPLE SIZE OF TRIAL

« The bigger the difference you expect to see, the fewer people you need to recruit into your trial »⁶²⁰

effectif inclus de l'essai; taille de l'essai

⁶¹⁸ Sellers & Du Souich. http://www.iuphar.org/pdf/hum_40.pdf

⁶¹⁹ Bernard Bégau, *Armes-P*, 1995, 21

⁶²⁰ *Doctoring Data*, page 54

SAMPLING ERROR

Statistique – Valeur de p – Validité interne : Analyse des résultats

error from sampling variation / variability

Voir aussi P VALUE

erreur / variabilité d'échantillonnage

= erreur propre à toute étude qui n'englobe pas toute la population à laquelle le chercheur veut extrapoler les résultats

* La probabilité d'une telle erreur est exprimée par le symbole *p* pour *probabilité* qu'une différence observée entre un paramètre statistique de *n* groupes résulte de la *variabilité de l'échantillonnage* (sampling variability) et non d'une différence (souvent dite *vraie différence*) dans les populations représentées par l'échantillon étudié

* Quand cette probabilité a très peu de chances d'être due à la variabilité de l'échantillonnage, par exemple 1/20, 1/100, 1/1000, on dit que la différence observée est statistiquement significative; ce qui est nécessaire mais largement insuffisant pour affirmer que cette différence est causalement reliée à l'exposition ou au traitement étudié. Pour faire cette affirmation il faut exclure

- a) l'inégalité des groupes comparés,
- b) l'inégalité des méthodes de mesure,
- c) l'inégalité des conditions expérimentales
- d) l'inobservance de la comparaison

C'est seulement quand ces 5 conditions sont remplies qu'on peut répondre de la *validité interne* d'un essai clinique à visée explicative, cherchant à prouver un concept. La seule signification statistique ne veut rien dire par elle-même.

SCATTERPLOT

Analyse statistique

nuage de points ; diagramme de dispersion

* par exemple un diagramme de l'Abbé

SCIENTIFIC CULTURE PARADIGM

Épistémologie

« The paradigm of scientific culture, as described by Merton, may be encapsulated as follows:

- a) the soundness of scientific research should be judged by impersonal criteria
- b) research findings should be treated as open and shared rather than in a proprietary or secretive fashion
- c) researchers should be motivated primarily by the desire to advance knowledge rather than by financial or careerist considerations
- d) research findings should be 'tested to death'

That is, the scientific community should accept research claims only when they have been rigorously tested by disinterested scientists »⁶²¹

le paradigme de la culture scientifique

SCIENTIFIC EVIDENCE

scientific argument / argumentation

argumentaire scientifique

SCIENTIFIC INTEGRITY

Éthique de la recherche

intégrité scientifique

SCIENTIFIC MEDICINE

Pratique

⁶²¹ Arthur Schafer 2012, op. cit

Voir aussi EVIDENCE BASED MEDICINE

médecine scientifique; médecine factuelle; médecine basée sur des preuves / sur des données probantes

* La *médecine scientifique* vend son âme aux industriels qui médicalisent la vie par une taxonomie des maladies et des dépistages inappropriés suivis d'interventions diagnostiques et thérapeutiques mal validées, et qui médicamentent la vie jusqu'à ses extrêmes, tant des bien-portants (pharmaco-prévention) et que des trop malades (oncothérapie). Avant d'adopter l'*evidence-based medicine*, le groupe de McMaster (CA) pensa aux termes *médecine scientifique* et *épidémiologie clinique*

SCIENTIFIC METHOD : STATISTICAL ERRORS : P Values, The 'Gold Standard' Of Statistical Validity, Are Not As Reliable As Many Scientists Assume.

Regina NUZZO. *Nature* 2014 ; 506 : 150–152 - doi:10.1038/506150a

Les erreurs statistiques de la méthode scientifique : Les valeurs de P, l'étalon or de la validité statistique, ne sont pas aussi fiables que plusieurs chercheurs l'assument – (Traduction libre du titre de l'article)

SCIENTIFIC THINKING

Épistémologie

« The best of science does not presupposes the outcome; the worst tries to support rather than disprove presuppositions »⁶²²
la pensée scientifique

SCIENTIFIC TRUTHFULNESS

Éthique de la recherche

véracité scientifique

SCIENTIFICALLY PROVEN

TN : *redundant* since the scientific method is the method used to 'prove' an event, a phenomenon, a hypotheses, mostly by excluding alternative explanations

prouvé scientifiquement

SCIENTISM

Idéologie

scientisme

= croyance qui consiste à reporter sur la science les principaux attributs de la religion⁶²³

SCOPE OF EVIDENCE

portée de la preuve

SCREENING VISIT

Essais

selection visit

* of patients solicited to participate in a clinical trial

visite de sélection

SECOND GENERATION EFFECT

Tératovigilance

= An ADR that manifests itself not in the patient taking the drug but in the offspring

* The classic example is that of diethylstilbestrol (DES), which was taken by pregnant women whose daughters, in their teens and twenties, developed vaginal cancer (clear cell adenocarcinoma)⁶²⁴, requiring mutilating surgery, and sometimes fatal
« DES was a synthetic estrogen, ubiquitously promoted by over 100 companies for 30 years as being helpful for preventing miscarriages and as safe as vitamins »⁶²⁵

⁶²² Nortin Hadler. *Worried Sick*, page 15

⁶²³ *L'Encyclopédie de l'Agora*

⁶²⁴ Cobert & Biron op cit

⁶²⁵ Joseph Dumit. *Drugs for life*, page 44

effet de seconde génération

= EIM chez l'enfant d'une mère exposée

* À titre d'exemple, un cancer du vagin (adénocarcinome à cellules claires) apparu chez des femmes dans la vingtaine après exposition in utero au diéthylstilbestrol (DES)

SELECTED OUTCOME REPORTING

Éthique rédactionnelle

présentation sélective de / des résultats

SELECTIVE DISTORTION OF DATA

Éthique rédactionnelle

See also CONFLATION

déformation sélective des données

SELECTIVE PUBLICATION

Essais - Revues savantes – Biais de publication

* by selecting to publish only trials with positive or favorable results, a source of error - aka *publication bias* - is introduced in the scientific literature and in systematic reviews and meta-analyses

publication sélective

« La publication sélective d'essais cliniques et des données de ces études peut mener à des estimations irréalistes de l'efficacité des médicaments et modifier le rapport apparent risques-avantages⁶²⁶», résultant dans un *biais de publication*

SELECTIVE REPORTING

Éthique scientifique

présentation / reddition de compte / publication sélective (des données)

SELECTIVE REPORTING BIAS OF HARM OUTCOMES WITHIN STUDIES: Findings from a cohort of systematic reviews – (Article) – SAINI et al. *BMJ* 2014; 349: g6501 - doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g6501>
<http://www.bmj.com/content/349/bmj.g6501>

Pharmacovigilance – Synthèses méthodiques - Pharmacoépidémiologie

« In the current study, ORBIT II, we estimated the prevalence of selective non-reporting of outcomes in studies within a cohort of published meta-analyses, where the outcome was harm... Overall, the single primary harm outcome was *inadequately or not reported* in **76%** (705/931) of the studies included in the 92 reviews from the one cohort of Cochrane reviews and *not or inadequately reported* in **47%** (4159/8837) of the 230 reviews in another set of Cochrane reviews...

Many of the classifications for the partial or non-reporting of harms data found in this study relate to poor reporting practice. Better reporting of harms would provide timely and important information to guide clinicians and the public in making decisions about treatment not only at the individual study level but also through allowing harms to be properly investigated in systematic reviews and meta-analysis...

The incidence and *causality* of any unanticipated or unexpected harms should also be closely monitored and reported in clinical studies... Adherence to the CONSORT (consolidating standards of reporting trials) extension for harms or STROBE (strengthening the reporting of observational studies in epidemiology) for non-randomised studies could also greatly reduce the problem of poor reporting of harm...

The poor reporting of harms data in studies and systematic reviews has implications for clinicians and patients because there are difficulties in judging the benefit-risk trade-off when much of the harms data is inadequately reported or not reported at all...

⁶²⁶ Turner EH et coll. *NEJM* 2008; 358: 252 – Site

http://www.woodymatters.com/08_uploads/NEJM%20selective%20pub%20antidepressant%20trials.pdf - Cité par François Lespérance, *Le Médecin du Québec* 2008;43(3) :19

The reliability of systematic reviews can be improved if more attention is paid to specifying harm outcomes in a review. The Cochrane handbook specifically states 'There should in general be no more than 3 primary outcomes and they should include at least 1 desirable and at least 1 undesirable outcome (to assess beneficial and adverse effects, respectively)' »

Présentation sélective des résultats indésirables dans les études : Données d'une cohorte de synthèses méthodiques -
(Traduction libre)

SELF RATING SCALE

Métriologie

échelle d'auto-évaluation

* Par questionnaire. Par exemple dans les essais d'antidépresseurs, si on demande aux patients d'auto-évaluer leurs symptômes, on constate une faible corrélation (entre 4% et 64%) avec l'hétéro-évaluation plus objective

SELF-LIMITED DISEASE

maladie spontanément résolutive / naturellement de courte durée

* en imputation d'un EIM, l'interprétation d'un déchallenge positif (De+; résolution à l'arrêt du traitement) doit tenir compte de l'évolution naturelle de l'événement indésirable. Si un EIM disparaît peu après le déchallenge, ce n'est pas un argument causal fort si l'EI est habituellement de courte durée

SELF-REPORTED STATUS OF INFORMATION

autodéclaration des données

SEMANTIC SHIFTS DURING ADR REPORTS' MANAGEMENT

Pharmacovigilance

glissements sémantiques durant la gestion des signalements d'EIM

* De la plainte d'un patient aux statistiques d'un ministère de la Santé, des erreurs de codage et des pertes d'information peuvent se glisser à chaque étape :

a) Du patient au médecin :

La terminologie originelle est celle du patient quand l'EIM est un symptôme, le clinicien pourra l'inscrire au dossier du patient de façon narrative ou le traduire en jargon médical ou les deux. Cette traduction peut mener à une perte d'information lorsque le symptôme est mal interprété ou est nouveau et n'a pas de contrepartie dans le jargon clinique...

Par exemple lorsque des patients sous paroxétine (Paxil®) se mirent à décrire des 'chocs électriques dans la tête', il n'y avait pas de terme clinique correspondant et il n'y en a pas encore. La narration était primordiale car elle constituait les éléments d'un signal

Du dossier médical à la fiche de notification :

Lorsque le clinicien décide de remplir une fiche de notification, il ne transcrit pas nécessairement la narration par le patient mais optera souvent pour la transcription du terme médical porté au dossier-patient. Là aussi il peut y avoir perte d'information. Les commentaires précédents concernant les chocs électriques dans la tête sous Paxil® s'appliquent ici aussi, par exemple si le médecin traduit sur la fiche 'douleurs fugaces à la tête'

De la fiche de notification à la base de données :

Le codage, rendu essentiel par l'utilisation réglementaire du thésaurus MedDRA, peut mener à des erreurs ou à des manipulations. Cette opération est confiée aux fabricants quand c'est à eux qu'on signale un EIM, et aux employés des programmes gouvernementaux de pharmacovigilance

SEMIOLOGICAL CRITERIA FOR CAUSALITY ASSESSMENT

* drug signature diseases are rare. For example : corneal cat's paw under amiodarone, dead jaw syndrome under bisphosphonate, in situ ADRs (site of administration / transit / concentration / elimination), fixed drug eruption, lipodystrophy from antiretrovirals, etc.

* Certain conditions may have a particular pattern when drug induced : cholestatic hepatitis, cytolytic hepatitis, valvular lesions (from amphetaminic anorectics such as fenphen, benfluorex and others), a myriad of skin disorders, etc.

*To a lesser extent, conditions like neutropenia with oncolytic drugs for solid cancers, Lyell's syndrome, fulminant liver injury, are *often* drug induced but without specific clinical or laboratory characteristics associated with a given product.

critères sémiologiques d'imputation

N.d.T. aussi épelé *sémiologique*

* se dit d'un critère d'imputation d'un EIM quand celui-ci est très spécifique, alias critère *pathognomonique, signature*

* Les maladies spécifiquement médicamenteuses sont rares. À titre d'exemples : griffes de chat cornéennes sous amiodarone,⁶²⁷ ostéonécrose mandibulaire après diphosphonate parentéral, tous les EIM in situ (sites d'administration, de transit, de concentration, d'élimination), lipodystrophie aux antirétroviraux, érythème pigmenté fixe, syndrome pseudo-grippal dans les douzes heures après interféron bêta-1a ... Noter que les EIM spécifique surgissant durant un essai permettent de lever l'insu et compromettent ainsi une mesure de contrôle essentielle durant un essai contrôlé

* Certaines pathologies peuvent présenter des caractéristiques particulières lorsque médicamenteuses : hépatite cholestatique, hépatite cytolytique, lésions valvulaires (sous anorexiènes amphétaminiques comme le fenphen, le benfluorex et d'autres), une myriade de lésions cutanées...

* Par contre des atteintes comme une neutropénie sous oncolytique dans les cancers solides, un syndrome de Lyell, une hépatite fulminante, sont *souvent* d'origine médicamenteuse mais non spécifiques cliniquement ou biologiquement à un produit en particulier.

SEMILOGICALLY SPECIFIC ADR Critère d'imputation sémiologique - Pharmacovigilance

EIM à spécificité sémiologique

« La lipoatrophie faciale des antirétroviraux contre le Sida⁶²⁸... Les griffes de chat cornéennes sous l'antiarythmique amiodarone⁶²⁹... Le syndrome de Lyell presque exclusivement médicamenteux... Les valvulopathies aux anorexigènes épaissies par fibrose non inflammatoire » - « Effet indésirable 'signature' d'une classe⁶³⁰»

SENSITIVITY

Statistique

1. Of a test

sensibilité

* un examen qui ne donne pas de *faux négatifs* est parfaitement sensible, il détecte tous les vrais cas

= fréquence de résultats positifs chez les personnes malades;⁶³¹

= proportion ayant un résultat positif parmi les sujets atteints

= nombre de vrais positifs divisé par nombre de malades (vrais positifs + faux négatifs regroupés)⁶³²

2. Of a clinical trial

power

sensibilité; puissance

= capacité de déceler une différence donnée entre deux groupes expérimentaux; une supériorité supérieure à zéro est acceptable en essai *explicatif*, mais en essai *pragmatique* il faudrait spécifier à l'avance une différence cliniquement importante; les méga essais ont par défaut une grande sensibilité ou puissance de détection d'un effet principal désirable pour le produit expérimenté

* elle dépend des effectifs (le *n*), des sujets, des mesures, des doses, de l'observance, des analyses statistiques, du choix du comparateur; trop d'essais à visée commerciale ont une faible sensibilité pour la détection des effets indésirables, quel que soit leur effectif; on n'observe pas ce qu'on refuse de mesurer...

⁶²⁷ Biron P et al. *Can J Cardiol*. 1987 Oct;3(7):334-5.

⁶²⁸ *Prescrire* 2007 ; 27(290) : 928

⁶²⁹ Biron P et al. *Can J Cardiol* 1987 ;3(7): 334

⁶³⁰ Alexis Clapin, 2018

⁶³¹ *Prescrire*. 2011 ;31(333) : 545

⁶³² *Prescrire* 2006 ; 26(271) : 306

« On sait qu'entre les protocoles qui portent au mieux sur quelques milliers de patients sélectionnés et la prescription dans la vraie pratique de patients non triés, il existe une différence de risque dans le type, la sévérité et le pourcentage des complications observées, lequel ne se mesure qu'au fur et à mesure que le nombre de malades traités augmente »⁶³³ et ce, grâce à une pharmacovigilance passive - voire active - bien organisée et transparente

SENSITIVITY ANALYSIS

analyse de sensibilité

= méthode statistique consistant à étudier dans un modèle l'effet produit sur le résultat final par le changement de valeur d'une ou plusieurs variables déterminantes. On l'utilise en stratégie de décision⁶³⁴, dans l'analyse des données manquantes (par abandon, perdus de vue, etc..) d'un essai contrôlé

SENSITIVITY FOR ADRs IN CLINICAL TRIALS

« There are many ways by which statin RCTs may end up 'missing' adverse effects. These include the facts that:

- a) Commercial sponsors of clinical trials may not be motivated to search exhaustively for potential side effects. One pointer to this is that diabetes diagnoses have only been documented in a very small minority of statin trials
- b) Many trials do not state clearly how and how often adverse effects were assessed. Because of this, it far from certain that all adverse events have been recognised and logged appropriately
- c) Trial volunteers tend to be enthusiastic individuals, and may therefore be less likely to report side effects than patients in routine clinical practice
- d) Many trials have a 'run-in' period where individuals are given a placebo to help ensure adequate compliance with medication. This can cause studies to be 'enriched' with highly motivated individuals who, again, may be less likely to complain of side-effects
- e) One major statin trial, the *Heart Protection Study*, headed by Professor Sir Collins, employed a run-in period which subjected all potential participants to the active drug. Individuals with evidence of adverse events were excluded, which obviously means a higher percentage of 'statin tolerant' individuals made it into the study proper
- f) Several studies are of short duration and, worse still, may have been subject to early termination, something which tends to downplay harm and exaggerate benefits [e.g. the Jupiter trial]
- g) In many trials, adverse effects are only deemed to have occurred if there's been extreme deviation from normal biochemistry. For example, judging that statin myopathy has occurred only when creatinine kinase levels are 10 times the upper limit of normal or higher. Setting the bar this high obviously works to depress side effect rates »⁶³⁵

sensibilité aux EIM dans les essais cliniques

SENTINEL EVENT *Pharmacovigilance*

événement sentinelle

= événement indésirable servant de signal d'alerte pour déclencher une analyse plus poussée telle une *enquête de pharmacovigilance* (drug safety investigation)

SENTINEL INITIATIVE AT FDA (USA)

Pharmacoépidémiologie

« Launched in May 2008, the *Sentinel Initiative* aims to develop and implement a proactive system that will complement existing systems that the Agency has in place to track reports of adverse events linked to the use of its regulated products. The *Sentinel System* enables FDA to actively query diverse *automated healthcare data* holders—like *electronic health record systems*, *administrative and insurance claims databases*, and *registries*—to evaluate possible medical product safety issues quickly and

⁶³³ <http://sante2020.blog.lemonde.fr/2013/10/11/pradaxa-la-plainte-de-trop/>

⁶³⁴ Bernard Bégaud, *Armes-P*, 1995, page 5

⁶³⁵ John Briffa, 20.5.2014 - <http://www.bmj.com/content/348/bmj.g3306?page=1&tab=responses>

securely »⁶³⁶

ystème de sentinelle à la FDA

* Complémentaire à la notification spontanée organisée (dite MedWatch à la FDA), cette initiative consiste à explorer des bases de dossiers médicaux numérisés, des données de réclamations aux assureurs, et des registres médicaux, pour y conduire des enquêtes sur signaux de pharmacovigilance

SEQUELAE Pharmacovigilance – Critère de gravité

* permanent harm is a criteria for *seriousness* when evaluating an ADR report

séquelles

* une incapacité, une lésion ou une infirmité permanente fait partie des critères de *gravité* d'une observation clinique d'EIM

SERIOUS ADVERSE DRUG REACTION ; SADR Pharmacovigilance

serious adverse drug experience

« The term 'severe' is often used to describe the intensity (severity) of a specific event (as in mild, moderate, or severe myocardial infarction); the event itself, however, may be of relatively minor medical significance (such as severe headache). This is *not* the same as 'serious,' which is based on patient/event *outcome or action* criteria usually associated with events that pose a threat to a patient's life or functioning. Seriousness (not severity) serves as a guide for defining regulatory reporting obligations »⁶³⁷

« Seriousness (not severity) which is based on patient/event outcome or action criteria serves as guide for defining regulatory reporting obligations. The term 'severe' is not synonymous with serious. In the English language, 'severe' is used to describe the intensity (severity) of a specific event (as in mild, moderate or severe); the event itself, however, may be of relatively minor medical significance (such as severe headache) » according to UMC/WHO⁶³⁸

effet indésirable médicamenteux grave ; EIMG ; accident grave lié à un médicament

= susceptible de provoquer la mort ou d'entraîner un risque vital, une invalidité ou une incapacité ; ou de provoquer ou prolonger une hospitalisation

SERIOUS ADVERSE EVENT ; SAE Pharmacovigilance

= death, hospitalization, prolongation of hospitalization, permanent disability or cancer, are the technical definition in ADR reporting jargon

événement indésirable grave

* utilisé tant en essais cliniques qu'en pharmacovigilance ; de toute cause, médicamenteuse ou non

SERIOUS HEALTHCARE ADVERSE EVENTS *latrovigilance*

événements indésirables graves des soins / liés aux soins

= susceptibles de provoquer la mort, de mettre la vie en danger, d'entraîner une invalidité ou une incapacité, ou de provoquer une hospitalisation ou de prolonger une hospitalisation

« Menée en 2009, l'enquête nationale sur les *événements indésirables graves liés aux soins*, alias étude Eneis 2 ... »⁶³⁹

SERIOUS Pharmacovigilance

= A serious adverse event (experience) or reaction is any untoward medical occurrence that at any dose :⁶⁴⁰

- a) Results in death, Is life-threatening,
- b) Requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization,
- c) Results in persistent or significant disability/incapacity,
- d) Is a congenital anomaly/birth defect,
- e) may jeopardize the patient, or
- f) may require intervention to prevent one of the other outcomes listed in the definition above

⁶³⁶ <http://www.fda.gov/safety/FDAsSentinelInitiative/ucm2007250.htm>

⁶³⁷ <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm073087.pdf>

⁶³⁸ <http://www.who-umc.org/graphics/27400.pdf>

⁶³⁹ *Prescrire* 2011 ;31(338) :913

⁶⁴⁰ <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm073087.pdf>

grave

= Se dit d'un effet indésirable médicamenteux (EIM) dont les conséquences sur la santé sont importantes, comme un risque vital, la mort, l'invalidité, une séquelle, l'hospitalisation, une atteinte à la qualité de vie, le besoin d'une intervention pour prévenir les conséquences décrites

N.d.T. À distinguer de sévère (*severe*) qui s'applique à la forme, l'intensité, le stade, la quantification par niveaux, d'un EIM.

Cette distinction entre sévère et grave est particulière à la description d'une observation clinique d'EIM

SERIOUS UNEXPECED SUSPECTED ADVERSE REACTIONS; SUSAR

* not labeled in the package insert, the SPC, the monograph. Reporting is mandatory for clinical investigators and trial sponsors

effet indésirable médicamenteux grave et inattendu

* c'est le type d'observation clinique que les programmes nationaux de pharmacovigilance devraient encourager les professionnels de santé à notifier spontanément, car ils ont une grande valeur de signalement pouvant mener à des ajouts, des mises en garde, des restrictions d'emploi, voire un retrait du marché

SERIOUSNESS*Pharmacovigilance*

= importance of consequences of an ADR

« Actual or potential seriousness of a medical device »

* in ADR reporting, criteria for seriousness are precisely defined by drug agencies

gravité

= importance des conséquences d'un EIM, d'une instrumentation médicale

« Gravité avérée ou potentielle d'un dispositif médical »

* les critères de gravité sont définis par les agences du médicament qui utilisent habituellement les mêmes que ceux de la FDA

SERIOUSNESS CRITERIA FOR ADR REPORTING AT FDA

« The event is *serious* and should be reported to FDA when the patient outcome is:

a) Death - Report if you suspect that the death was an outcome of the adverse event, and include the date if known

b) Life-threatening - Report if suspected that the patient was at substantial risk of dying at the time of the adverse event, or use or continued use of the device or other medical product might have resulted in the death of the patient

c) Hospitalization (initial or prolonged) - Report if admission to the hospital or prolongation of hospitalization was a result of the adverse event. Emergency room visits that do not result in admission to the hospital should be evaluated for one of the other serious outcomes (e.g., life-threatening; required intervention to prevent permanent impairment or damage; other serious medically important event)

d) Disability or Permanent Damage - The adverse event resulted in a substantial disruption of a person's ability to conduct normal life functions, i.e., the adverse event resulted in a significant, persistent or permanent change, impairment, damage or disruption in the patient's body function/structure, physical activities and/or quality of life

e) Required Intervention to Prevent Permanent Impairment or Damage (Devices) - You believe that medical or surgical intervention was necessary to preclude permanent impairment of a body function, or prevent permanent damage to a body structure, either situation suspected to be due to the use of a medical product

f) Congenital Anomaly/Birth Defect - You suspect that exposure to a medical product prior to conception or during pregnancy may have resulted in an adverse outcome in the child

g) Other Serious (Important Medical Events) - The event does not fit the other outcomes, but the event may jeopardize the patient and may require medical or surgical intervention (treatment) to prevent one of the other outcomes :

Examples include allergic bronchospasm (a serious problem with breathing) requiring treatment in an emergency room, serious blood dyscrasias (blood disorders) or seizures/convulsions that do not result in hospitalization. The development of drug dependence or drug abuse would also be examples of important medical events »⁶⁴¹

la gravité des suites, critère de notifiabilité à la FDA

⁶⁴¹ <http://www.fda.gov/safety/medwatch/howtoreport/ucm053087.htm>

SEVERE

= level of an adverse event, pathological or drug induced

* In pharmacovigilance, do not confuse with *serious* referring to the outcome

« A hypertension, an urticaria, a torticollis, a nose bleed may be benign or severe »

« The term 'severe' is not synonymous with serious. In the English language, 'severe' is used to describe the intensity (severity) of a specific event (as in mild, moderate or severe); the event itself, however, may be of relatively minor medical significance (such as severe headache). Seriousness (not *severity*) which is based on patient/event outcome or action criteria serves as guide for defining regulatory reporting obligations »⁶⁴² according to UMC/WHO

See also SERIOUS

sévère

En pharmacovigilance = qualificatif de l'intensité d'un événement indésirable pathologique ou médicamenteux; son contraire est *bénin*

« Une hypertension, une urticaire, un torticollis, un saignement de nez peuvent être bénins ou sévères »

* Ne pas confondre avec *grave* (serious) qui s'applique aux conséquences, comme l'hospitalisation, le décès, l'invalidité, les séquelles

SEVERE LIVER INJURY Hépatovigilance

= complicated by jaundice, prothrombin <50%, hepatic encephalopathy, in that order

lésion / atteinte hépatique sévère

SEVERITY

Voir aussi SEVERE

sévérité

* d'un EIM, d'une manifestation clinique ou biologique ou anatomique

SEX AS A RISK FACTOR FOR HOSPITAL ADRs Pharmaco-épidémiologie – Santé des femmes

« In US hospitals in 2008, percentage of females is 60,8% for ADRs diagnosed in emergency visits and 57,4% for ADRs diagnosed during inpatient hospital stays⁶⁴³ »

le sexe en tant que facteur de risque d'EIM à l'hôpital

SHAM

« Sham controlled trial ... sham surgery »

factice

« Essai avec comparateur factice ... chirurgie factice »

* utile dans la comparaison de traitements non pharmacologiques (chirurgie, acupuncture, chiropraxie, endoprothèses...) en exposant le groupe témoin à une intervention factice

SHODDY STATISTICS

statistiques de piètre qualité

SHORT-TERM TRIAL

Essais

essai à court terme / de courte durée

SIDE EFFECT

Pharmacovigilance

1. off-target effect; lateral effect

NT : in pharmacovigilance jargon, *side effect* should be reserved specifically to effects mediated by receptors other than those targeted or by overdosed targeted receptors, and not used as a substitute for *adverse reaction*

⁶⁴² <http://www.who-umc.org/graphics/27400.pdf>

⁶⁴³ H-CUP study

effet latéral

= effet pharmacologique sur une cible non visée (*off-target*) par le thérapeute, non souhaitée (*unintended*) dans l'indication utilisée

2. adverse reaction

effet indésirable

N.d.T. : Vaut mieux ne plus utiliser *effet secondaire* en jargon de pharmacovigilance car il y a trop souvent confusion avec *effet indésirable* qui est un meilleur équivalent de *adverse reaction*

SIDE EFFECTS AND SERIOUS ADVERSE REACTIONS

Pharmacovigilance

effets latéraux et effets indésirables graves**SIDE EFFECTS ATTORNEY**

Pharmacovigilance

procureur de victimes du médicament

* métier lucratif aux EU

SIGNAL

Pharmacovigilance

« A signal is defined by WHO / UMC as reported information on a possible causal relationship between an adverse event and a drug, the relationship being unknown or incompletely documented previously. Usually more than a single report is required to generate a signal, depending upon the seriousness of the event and the quality of the information. A signal is a hypothesis together with data and arguments and it is important to note that a signal is not only uncertain but also preliminary in nature »
signal

* Un signal en pharmacovigilance est constitué de une (rarement) ou surtout plusieurs observations cliniques d'EIM qui – si la causalité devait être confirmée par une enquête de pharmacovigilance – modifierait la balance bénéfices-risques d'un produit, au point d'exiger éventuellement la prise de mesures réglementaires adaptées, provisoires ou définitives comme...

Un ajout à la liste des EIM graves, des précautions ou des restrictions d'emploi, une réduction posologique, une mise en garde prééminente, un retrait d'indication, voire un retrait du marché

* La majorité des signaux proviennent de la notification spontanée, une minorité provient d'essais cliniques pré ou post marketing, ou d'études pharmaco-épidémiologiques sur le terrain (clinique) ou sur bases de données médico-administratives

* Un signal est *important* si, une fois confirmé par la pharmacovigilance (analyse de causalité de chaque signalement) ou la pharmacoépidémiologie (méthodes statistiques), il pourrait mener à une modification d'AMM ayant un *impact clinique*

SIGNAL DEFINITION

Pharmacovigilance

= Information that arises from one or multiple sources (including observations and experiments), which suggests a new potentially causal association, or a new aspect of a known association, between an intervention and an event or set of related events, either adverse or beneficial, that is judged to be of sufficient likelihood to justify verificatory action⁶⁴⁴

définition d'un signal**SIGNAL DETECTION WITH THE INFORMATION COMPONENT ; IC**

Pharmacovigilance - Notification spontanée – Exploitation de données – Statistique – Analyse de signaux

* In Vigibase, the global database of ADR reports operating in Uppsala and sponsored by the WHO, *signal detection* uses the IC based on the IC025 metric, a criterion indicating the lower bound of the 95% two-sided confidence interval of the IC, and a signal is detected when the IC025 value exceeds 0 – It is a Bayesian metric

⁶⁴⁴ Barton Cobert 2013, quoting EMA=adopted CIOMS definitions, at <http://www.sentrax.com/2013/10/terminology-signals-potential-signals-risks-identified-risks-and-potential-risks/>

« The Information Component (IC) is a measure of the *disproportionally between the observed and the expected reporting of a drug-ADR pair*. A positive IC value indicates that a particular drug-ADR pair is reported more often than expected, based on all the reports in the database. Similarly, a negative IC value means that the drug-ADR pair is reported less frequently than expected...

The higher the value of the IC, the more the combination stands out from the background. The IC value is solely calculated from:

- the total number of reports in the database (N_{tot})
- the total number of reports on the ADR term (N_{adr})
- the number of reports on the drug (N_{drug}), and
- the total number of reports on the specific drug- ADR pair (N_{comb})

New reports may cause the IC to either increase or decrease. When the IC is calculated from large numbers, a new report is less likely to cause a major fluctuation in the IC value. The IC025 value is the lower limit of a 95% credibility interval for the IC. The credibility interval provides information about the stability of a particular IC value: the narrower the interval, the higher the stability. The IC does not imply causality of a potential adverse reaction caused by a drug...

The IC shows the quantitative dependency between the ADR and the drug, based on the reporting to the WHO Global ICSR database. If the IC value increases over time and the IC025 value is positive, this is suggestive of a connection between the drug and the adverse reaction. However as alternative explanations for the positive IC need to be considered, clinical assessment remains essential in the identification »⁶⁴⁵

détection de signaux par la composante d'information

SIGNAL WORKUP

signal evaluation; safety investigation⁶⁴⁶

enquête de pharmacovigilance

SIGNALING VALUE

Vigilance

« We use the term *signal* to mean evidence that, in our judgment, is substantial enough to warrant publication but requires further investigation to determine frequency of occurrence and to establish a causal relationship to the suspect drug »⁶⁴⁷

valeur de signalement

* les observations cliniques d'EIM graves à forte *valeur de signalement* sont celles qu'il est impératif de déclarer aux autorités (agences du médicament), à la communauté scientifique (en publiant, en partageant en ligne, en enseignant). Une déclaration d'EIM devient un *signal* quand cet EIM n'est pas libellé - ou n'est pas suffisamment bien libellé - dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP, monographie, étiquette)

SIGNATURE ADR

EIM signature

= EIM spécifique à un produit suspect

Voir SEMIOLOGICALLY SPECIFIC ADR

SILICONE BREAST IMPLANTS SUSPECTED IN FRANCE

Matéiovigilance - Scandale

implants mammaires au silicone soupçonnés en France

« Une femme de 53 ans, ancienne porteuse de ces implants fabriqués par la société varoise *Poly implant prothèse* (PIP), qui utilisait du silicone industriel (sic) à usage non médical, est morte lundi à Marseille d'un lymphome, sans que l'on puisse pour l'heure établir formellement un lien de cause à effet, selon l'Agence du médicament. Selon le certificat médical de l'oncologue, le lymphome est apparu au contact de la prothèse...

⁶⁴⁵ WHO Pharmaceuticals Newsletter 2014 No. 1 page 34 - <http://www.who.int/medicines>

⁶⁴⁶ Barton Cobert quoting EMA terminology, at <http://www.sentrx.com/2013/10/terminology-signals-potential-signals-risks-identified-risks-and-potential-risks/>

⁶⁴⁷ <http://www.ismp.org/QuarterWatch/pdfs/2012Q1.pdf>

L'Institut Paoli-Calmettes, où Mme Ligoneche est morte, a précisé que celle-ci souffrait du 'lymphome anaplasique à grandes cellules' (ALCL), avec 'antécédents de complications sur des prothèses mammaires', écrit *Le Monde* en novembre 2011 »⁶⁴⁸

* Cette histoire à suivre ressemble à la saga sinon au scandale des prothèses de marque *Meme* vendues au Canada pendant des années avec la bénédiction de Santé Canada qui congédia le chimiste lanceur d'alerte Pierre Blais⁶⁴⁹ pour en avoir révélé les dangers. La prothèse était recouverte d'une mousse industrielle (pour rembourrage) à usage non médical, porteuse d'un produit potentiellement cancérigène

SIMILARITY OF GROUPS AT BASELINE

Mesure de contrôle – Validité interne - Attitude explicative

comparabilité initiale des groupes; similarité / similitude des patients à l'inclusion

* Pour assurer la validité interne d'un essai qui montre une différence entre les groupes comparés, l'expérimentateur doit démontrer, s'il veut conclure à un lien de causalité, qu'au départ les groupes présentaient les mêmes caractéristiques susceptibles d'influencer la réponse au traitement étudié; autrement dit qu'ils avaient les mêmes facteurs pronostiques connus et inconnus quant aux critères d'évaluation...

La comparabilité des patients (obtenue grâce à la randomisation) est l'un des 5 types de mesures de contrôle à visée explicative. Les 4 autres mesures de contrôle sont :

- a) la comparabilité des mesures (grâce au double insu),
- b) la comparabilité des conditions expérimentales de soins, alias co-traitements (grâce au double insu),
- c) l'inégalité des interventions comparées (observance selon le protocole), et par
- d) l'inégalité des résultats chiffrés (laquelle ne doit pas être due au hasard, c'est le seul rôle de l'analyse statistique)

SINGLE-ARM STUDY

étude sur groupe unique

= sans groupe de comparaison, lors d'une étude observationnelle ou expérimentale. Les essais de Phase I sont de ce type

SINGLE-BLIND TRIAL

Essais cliniques

Voir aussi DOUBLE-BLIND TRIAL

essai à simple insu

= où le patient ignore si le traitement administré est le principe actif ou un placebo, alors que tant l'équipe soignante que l'équipe d'évaluation connaissent l'assignation

* Le simple insu est une *mesure de contrôle*, parmi d'autres; elle n'est utilisée que si le double insu s'avère impraticable, par exemple quand le traitement n'est pas médicamenteux mais interventionnel tel qu'une chirurgie, une intervention efficace, une manipulation

* Cette ignorance exerce un double effet de renforcement de la *validité interne* de l'essai, car le patient est à la fois
(a) un *sujet* dont les symptômes et l'évolution sont influençables par la confiance dans le produit expérimental et dans le prescripteur
(b) un *auto-évaluateur* appelé à mesurer lui-même, par questionnaire, le niveau de ses symptômes (douleur, humeur, nausée, etc.).

SINGLE-CENTER TRIAL

essai mono-centrique

= mené dans un centre / lieu unique

⁶⁴⁸ http://www.lemonde.fr/societe/article/2011/11/25/ouverture-d-une-information-judiciaire-sur-les-protheses-mammaires-pip_1609355_3224.html

⁶⁴⁹ Nicholas Regush. *Safety Last*. Toronto : Key Porter Books; 1993

SITE OF EXCRETION, A TOPOGRAPHIC CRITERIA FOR ADR CAUSALITY

Imputabilité - Pharmacovigilance

site d'élimination, critère topographique d'imputabilité d'un EIM

* par exemple un patient prend de l'atazanavir (Reyataz™; inhibiteur de la protéase du VIH) et présente un an plus tard une lithiase urinaire et la spectrophotométrie met en évidence des cristaux d'atazanavir dans les calculs. L'imputabilité est alors de 4/4 (*definite*)

* les autres critères topographiques sont le site d'administration, de transit et de concentration

SITE OF TRANSIT ADR

Pharmacovigilance – Critère topographique

« Alendronate (Fosamax™) is toxic to the lining of the oesophagus »⁶⁵⁰

EIM au site de transit

* Si un diphosphonate s'arrête en route dans l'œsophage au lieu de pénétrer dans l'estomac, il exerce sur la paroi un effet corrosif. D'où la nécessité d'ingurgiter du liquide *avant* d'avaler le produit afin de lubrifier l'œsophage, *pendant* l'ingestion du produit, et *après* pour chasser le produit dans l'estomac. Il faut aussi se tenir le tronc en position verticale quelques dizaines de minutes car l'œsophage réduit son péristaltisme quand le tronc est en position horizontale

SLIPPAGE OF GOALS

Essais cliniques – Présentation trompeuse – Analyse critique

= shifts in definitions of study outcome criterias after seeing results of a trial, such as switching between primary and secondary outcomes, unreporting of primary outcomes, creation of new secondary outcomes

glissement des critères d'évaluation

SMALL EFFECTOLOGY

TN : coined by Nortin Hadler

= study of clinically meaningless effect⁶⁵¹

See also CLINICAL INSIGNIFICANCE

effectologie minimaliste ; étude des des effets insignifiants

SMALL SCALE TRIAL

essai d'effectif réduit / de petite taille / de faible amplitude

SMOOTHING OF RAW DATA

lissage des données brutes

SOCIAL CREDIBILITY OF CONTROLLED CLINICAL TRIALS

crédibilité sociale des essais cliniques contrôlés

« Il est tout à fait compréhensible que la *crédibilité sociale* des ECC financés par les sociétés pharmaceutiques ne pourront qu'être de plus en plus suspects et vus comme des montages 'scientifiques' d'un trust médico-pharmaceutique de plus en plus puissant en ressources financières, scientifiques, légales, publicitaires et médiatiques »⁶⁵²

SOFT DATA

soft endpoint; soft outcome measure

= subject to errors of interpretation or measurement; usually one that varies on opinion or observation involving subjectivity⁶⁵³

* opposite of HARD DATA

données molles / floues

= dont la mesure ne peut se faire avec rigueur ou précision ou pertinence ou reproductibilité, comme on le constate par exemple en psychiatrie

⁶⁵⁰ Hadler, *Rethinking Aging*, page 124

⁶⁵¹ Nortin Hadler, 2015 - <http://thehealthcareblog.com/blog/2015/03/26/the-health-care-blame-game/#more-80596>

⁶⁵² Othmar Keel, page 129

⁶⁵³ <http://www.groupetraduction.ca/documents/Vol18No22007.pdf>

SOFT OUTCOME

soft endpoint; soft outcome measure

= subject to errors of interpretation or measurement; usually one that varies on opinion or observation involving subjectivity⁶⁵⁴

* opposite of HARD OUTCOME

critère d'évaluation mou⁶⁵⁵ / flou

N.d.T. *dur* est un néologisme métaphorique (Sylvie Vandale) ; 'flou' est une analogie avec le terme photographique 'soft focus' (focalisation floue), technique utilisée surtout dans le portrait et le paysage

SOMNAMBULISM AND AUTOMATIC BEHAVIOR

Pharmacovigilance

somnambulisme et comportements automatiques

* notamment chez les exposés aux benzodiazépines (triazolam ou Halcion™, et autres) et produits apparentés comme le zolpidem (Stilnox™, Ambien™)

SOURCE DATA

donnée source ; *pl* données source / sources

SOURCES OF ADRs : CLINICAL TRIALS OR CLINICAL STUDY REPORTS?

Pharmacovigilance et essais

« The German government's cost effectiveness agency, IQWiG, found complete information for 87% of adverse event outcomes in the standard lengthy regulatory document for industry trials (the Clinical Study Report) but for only 26% of adverse event outcomes in the journal publication⁶⁵⁶ », for a deficit of 61%, 3 out of 5 adverse drug reactions remaining unreported in the published trials. Furthermore many trials do not state clearly how and how often adverse effects were assessed

sources d'effets indésirables médicamenteux : essais cliniques ou dossier d'évaluation clinique ?

SOURCES OF BIAS

Mesures de contrôle

sources of systematic errors

« Why are so many scientific studies wrong? Because of *bias* and random error, and there is plenty of both. An analysis of bias in 17 million papers showed 235 sources of bias »⁶⁵⁷

sources de biais / d'erreurs systématiques

SPATIO-TEMPORAL CLUSTER

Pharmaco-épidémiologie

agrégat spatio-temporel

* L'épidémie de *polyradiculite subaiguë myélo-optique* (subacute myelo-optic neuropathy; SMON) au Japon (1957-1970) associée au *clioquinol* (Enterovioform™) témoigne d'une incidence élevée de cet effet indésirable grave concentrée dans le temps et l'espace

* La concentration de la *narcolepsie* en Finlande chez les jeunes vaccinés contre la grippe A/H1N1 de 2009

SPECIAL TOXICITY STUDIES

Mise au point préclinique

* Includes *reprotoxicity* (infertility, etc.), *teratogenicity* (malformations), *carcinogenicity* (cancer), *mutagenicity* (cellular) studies

études de toxicité spéciale

SPECIFICITY

Statistique

⁶⁵⁴ <http://www.grouperaduction.ca/documents/Vol18No22007.pdf>

⁶⁵⁵ Sylvie Vandale. <https://papyrus.bib.umontreal.ca/jspui/bitstream/1866/1435/1/van07hardsoft.pdf>

⁶⁵⁶ Wieseler B et al. *PloS One* 2013; 10(10): e1001526

⁶⁵⁷ John Ioannidis quoted by Richard Smith, 2013 at <http://blogs.bmj.com/bmj/2013/09/09/richard-smith-time-for-science-to-be-about-truth-rather-than-careers/>

spécificité

= fréquence de résultats négatifs chez les personnes indemnes⁶⁵⁸

= proportion ayant un résultat négatif parmi les sujets indemnes; nombre de *vrais négatifs* divisé par le nombre de sujets sains (*vrais négatifs* + *faux positifs* regroupés)⁶⁵⁹

* est parfaitement spécifique un examen qui ne donne pas de *faux positifs*, il ne déclenche pas de fausse alerte. On souhaiterait que la mammographie, le taux du PSA, soient plus spécifiques aux cancers du sein ou de la prostate respectivement

SPEED KILLS WHEN PATIENTS CONSENT TOO QUICKLY TO A CLINICAL TRIAL

Éthique de la recherche - Essais

la vitesse tue quand un patient consent trop rapidement à un essai clinique

* il ne faut pas obliger le patient à décider sur le champ de sa participation à un essai clinique, on doit lui accorder une semaine par exemple, pour réfléchir, pour se faire expliquer le protocole par un proche plus averti des implications médicales, des contraintes. Des personnes sont décédées au cours d'essais cliniques, avant même de savoir qu'ils couraient un tel risque en s'exposant à un produit puissant et porteur d'un potentiel toxique inconnu

SPEED KILLS WHEN UPTAKE OF NEW DRUG IS TOO QUICK

Marketing agressif

« Troglitazone, the first in the thiazolidinedione class of oral hypoglycaemic agents, was launched in the USA in March, 1997. It reached Europe later that year, only to be withdrawn within weeks on the grounds of liver toxicity. Meanwhile it went on to generate sales of over \$2 billion in the USA, and caused at least 90 cases of liver failure (70 resulting in death or transplantation) before it was withdrawn in March, 2000 »⁶⁶⁰

la vitesse tue quand l'adoption d'un nouveau médicament se généralise trop rapidement

SPONSORED CLINICAL RESEARCH

Pharmacoéconomie

industry sponsored clinical research; private research

« Biases are introduced through a variety of measures including the choice of comparator agents, multiple publication of positive trials and non-publication of negative trials, reinterpreting data submitted to regulatory agencies, discordance between results and conclusions, conflict-of-interest leading to more positive conclusions, ghostwriting and the use of 'seeding' trials...

Those who have the gold make the evidence »⁶⁶¹

« Research sponsored by the drug industry was more likely to produce results favouring the product made by the company sponsoring the research than studies funded by other sources. The results apply across a wide range of disease states, drugs and drug classes, over at least two decades and regardless of the type of research being assessed – pharmaco-economic studies, clinical trials, or meta-analyses of clinical trials »⁶⁶²

recherche clinique sponsorisée / parainnée / commanditée (CA) par l'industrie; recherche clinique privée

« **Tant que les firmes tiendront les cordons de la bourse de la recherche médicale et universitaire, le savoir médical se construira de manière sélective, comme un argument de vente, et non pas comme un savoir critique visant à améliorer la santé et le bien public** »⁶⁶³

* Le système actuel de recherche clinique financé par des promoteurs en quête du contrôle de tous les facteurs de risque mène à la surconsommation de produits inutiles. Ce même système est insatisfaisant pour répondre aux besoins des soignants amenés quotidiennement à choisir entre l'attente prudente, une approche non technique (comme une histoire et un examen appropriés au problème de santé), un médicament, un dispositif, une analyse biologique, un test paraclinique ou une consultation d'un collègue...

⁶⁵⁸ *Prescrire*. 2011 ;31(333) :545

⁶⁵⁹ *Prescrire* 2006 ; 26(271) : 306

⁶⁶⁰ Edwin AM Gale. [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(00\)04960-6/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(00)04960-6/abstract)

⁶⁶¹ Joel Lexchin 2011 - <http://www.pharmaceuticalpolicy.ca/research/those-who-have-gold-make-evidence-how-pharmaceutical-industry-biases-results-clinical>

⁶⁶² Lexchin J et al. *BMJ* 2003; 326:1167 quoted by Arthur Schafer 2012

⁶⁶³ Marc-André Gagnon. *Le Devoir*, 4.9.2009, site <http://www.ledevoir.com/2009/09/04/265495.html>

Ce système est fragmenté et en déroute. La recherche clinique indépendante, utile en santé publique et en médecine familiale, demeure sous-financée

SPONSORSHIP BIAS *Essais cliniques – Revues savantes*

sponsoring bias

« Drug company *sponsorship* has been shown to increase the likelihood of *bias* favouring the sponsor's drug ... there might be motivation to use composite outcomes and early stopping to get results that clearly support intervention⁶⁶⁴»

« Sponsorship of drug and device studies by the manufacturing company leads to more (+24%) favorable *results* and *conclusions* (+31%) than sponsorship by other sources »⁶⁶⁵

« Pharmaceutical Industry Sponsorship And Research Outcome and Quality : Systematic Review »⁶⁶⁶... « Areas : research question/topic, choice of doses and comparator agents, control over trial design and changes in protocols, early termination of clinical trials, reporting to regulatory authorities, reinterpretation of data, restrictions on publication rights, use of fake journals, journal supplements and symposia, ghostwriting, publication and reporting of results and outcomes.⁶⁶⁷ »

« Studies sponsored by pharmaceutical companies are 4 times as likely to have outcomes favouring the sponsor than studies funded by other sources »⁶⁶⁸

biais de sponsoring / de financement / de commandite / du promoteur⁶⁶⁹

* Ce biais s'applique aussi à la pratique des prescripteurs : « Comment un médecin pourrait-il avoir une opinion *objective* sur des traitements ou des produits lorsqu'il est rémunéré par leurs fabricants? »⁶⁷⁰

SPONSORSHIP OF A STUDY

Financement

sponsoring / promotion / parrainage / commandite (CA) d'une étude

= financement dans un but lucratif, par exemple d'un essai clinique, d'une enquête observationnelle, d'une synthèse méthodique ou méta-analytique

SPONTANEOUS REPORT

Pharmacovigilance spontanée

= A communication from an individual (e.g. health care professional, consumer) to a company or regulatory authority that describes a suspected adverse experience. It does not include cases identified from information solicited by the applicant such as individual cases or findings derived from a study⁶⁷¹

notification / déclaration / annonce (CH) spontanée; signalement spontané

SPONTANEOUS REPORTING : A PROFESSIONAL DUTY

« Most drug safety problems are identified by the oldest form of postmarket surveillance—publication of case reports and other analysis in medical journals, studies written by *public-spirited* pharmacists and physicians⁶⁷² »

* When a patient presents a serious, unexpected (i.e. unlabelled in the monograph), suspected adverse drug event, the health professional has a *moral duty* to report his observation. This duty, financially unrewarded, is the foundation of spontaneous reporting, which itself remains an invaluable source of signals of important ADRs undiscovered prior to marketing

la notification spontanée : un devoir professionnel

* Quand un patient présente un évènement indésirable grave et *inattendu* (i.e. non libellé ou mal libellé dans la monographie), soupçonné d'être médicamenteux, le soignant a le devoir moral de rapporter son observation, qu'il soit ou non le prescripteur du suspect, car son observation a une *valeur de signalement*. Ce devoir déontologique, non rémunéré, est à la source de la

⁶⁶⁴ Ray Moynihan 2011 op. cit.

⁶⁶⁵ Andreas Lundh et al. 12.12.2012 for Cochrane Methodology Study Group at <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.MR000033.pub2/full>

⁶⁶⁶ Lexchin et al. *BMJ* 2003 ; 326 : 1167

⁶⁶⁷ Lexchin J. *Int J Risk Saf Med.* 2012; 24(4): 233 - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23135338>

⁶⁶⁸ Gérvas & Mansfield. *J Epidemiol Community Health* 2009; 63: 773 – doi:10.1136/jech.2008.077651

⁶⁶⁹ Alexis Clapin, p. 118

⁶⁷⁰ Marc Zaffran, *Le médecin et le patient*, page 105

⁶⁷¹ FDA, 2012

⁶⁷² <https://www.ismp.org/sites/default/files/attachments/2018-05/2017Q3.pdf>

notification spontanée

« Un médecin n'est pas seulement responsable de ce qu'il *prescrit* mais de ce qu'il *observe* par la suite »

« Si j'étais dans une ville où il y eût douze fontaines, et que je susse certainement qu'il y en a une qui est empoisonnée, je serais **obligé d'avertir tout le monde** de n'aller point puiser de l'eau à cette fontaine; et, comme on pourrait croire que c'est une pure imagination de ma part, je serais obligé de **nommer** celui qui l'a empoisonnée, plutôt que d'**exposer** toute une ville à s'empoisonner » écrivait le philosophe Blaise Pascal au milieu du 17^{ème} siècle⁶⁷³

* Bravo à tous ces cliniciens, véritables 'héros inconnus' qui ont fait preuve d'esprit civique auprès du corps médical et de la patientèle, et précocement rapporté les premiers cas de :

- a) phocomélie sous thalidomide in utero
- b) valvulopathies sous benfluorex (Mediator™) et autres amphétaminiques anorexigènes
- c) violences sous triazolam (Halcion™), varénicline (Champix™), antidépresseurs IRS, etc.
- d) cancers du vagin sous diéthylstilbestrol (DES) in utero
- e) anomalies congénitales sous isotrétinoïne in utero (Roaccutane™)
- f) paralysies et cécités sous clioquinol (EnteroVioform™)
- g) arythmies fatales sous anti-arythmiques de classe 1c (Tambocor™, Encaid™), sous cisapride, etc.

SPONTANEOUS REPORTING CONTRIBUTION TO ADR KNOWLEDGE

Notification spontanée - Pharmacovigilance

* Spontaneous reports are by far the best source of signals

« In the world literature, about 30% of *all information* on ADRs comes from case reports »⁶⁷⁴

contribution de la notification spontanée aux connaissances sur les EIM / en pharmacovigilance

« La grande majorité des nouveaux EIM mis en évidence après commercialisation le sont sur la base de la notification spontanée »⁶⁷⁵

SPONTANEOUS REPORTING CONTRIBUTION TO MARKET WITHDRAWALS BECAUSE OF DEATHS *Notification spontanée - Pharmacovigilance*

« In our survey, 30% of all information on ADRs comes from case reports »⁶⁷⁶

contribution de la notification spontanée aux retraits du marché pour cause de décès

SPONTANEOUS REPORTING NEEDS REHABILITATION

« Why do we think the demand for more systematic recording and study of 'anecdotes' has arisen? Because that's where the **real story of harm** is being demonstrated »⁶⁷⁷

« A *case carries knowledge*, not in the form of firm rules or statistically salient regularities, but in the form of a story about an occurrence that, even though it may have happened just once, is still telling, indicative, suggestive. It condenses expertise that is not general, but inspirational... Medical cases may inspire doctors who, under slightly different circumstances, with other specificities kicking in, have to solve a similarly intractable problem »⁶⁷⁸...

For example, if a doctor learns that a girl who presented neurologic symptoms after the first dose of Gardasil™ and died of encephalopathy after the third dose, that doctor may hesitate to give a 2nd dose in a girl who also presented neurologic problems after the first dose

la notification spontanée doit être réhabilitée

SPONTANEOUS REPORTING PROGRAM

Pharmacovigilance – Agence du médicament

⁶⁷³ *Pensées de Pascal* (1623-1662). Oeuvres Complètes, Paris, Seuil, 1963, page 640

⁶⁷⁴ Onakpoya, op. cit.

⁶⁷⁵ *Prescrire* 2009 ; 29(312) : 778

⁶⁷⁶ Onakpoya, op. cit.

⁶⁷⁷ Sara Bostock, 2013

⁶⁷⁸ Annemarie Mol. *Somatosphere* 8.6.2015

postmarketing spontaneous reporting national program

= System whereby case reports of adverse drug events are voluntarily submitted from health professionals and pharmaceutical manufacturers to the national regulatory authority⁶⁷⁹

« The most efficient method for detecting occurring late or rare or patient-related adverse drug reactions not observed during the preapproval clinical evaluation »

programme de pharmacovigilance / de notification spontanée

= programme national de pharmacovigilance, le terme étant pris dans son sens restreint de notification spontanée

« C'est la méthode la plus efficiente pour déceler les effets indésirables médicamenteux (EIM) tardifs ou rares ou liés au terrain (comorbidité, comédication), qui n'ont pas été observés au cours de l'évaluation clinique pré-AMM »

SPONTANEOUS REPORTS WITH STRONG EVIDENTIAL VALUE

Pharmacovigilance

"Spontaneous report datasets do contain some anecdotal reports that can be considered to describe **definitive** adverse reactions, without the need for further formal verification⁶⁸⁰"

* Given numerous reports with **credible detail**, adverse event data may have important **scientific weight** in a broader assessment of causality. A **majority of new warnings, restrictions, or other major actions** by the FDA are based on these data »⁶⁸¹

"Confidence in causality may be **strong without the need for a statistical approach** (e.g. exploring drug claims databases, conducting lengthy epidemiological studies) when the reaction is topographically related to the suspected product, such as those observed in a site of application / transit / concentration / excretion, with a plausible time to onset⁶⁸²"

* The same holds true for a reaction resulting from a faulty administration, a faulty medical device, a drug product contaminated by chemicals or biologicals, an overdose, an acute allergic reaction. The **abandonment of causality assessment** of reports submitted to manufacturers or regulatory agencies is an **inexcusable step back** in postmarketing surveillance **notifications spontanées probantes / de forte imputabilité / à forte valeur scientifique**
= dont la confiance dans la causalité est très forte

SPURIOUS MEDICAL KNOWLEDGE

savoir médical faux / non fondé

STANDARD DRUG

Compareur actif – Essais cliniques

reference drug

* used as a control group to test a new drug

médicament standard / de référence / étalon

* pour rendre l'essai équitable, la posologie de ce produit de comparaison doit être optimale. Certains méthodologistes de l'industrie utilisent parfois des doses trop fortes, pour faire apparaître les effets indésirables du comparateur, ou des doses trop faibles pour en démontrer l'efficacité

STANDARD DEVIATION; SD

Statistique

écart type; ÉT; déviation standard emprunt

= paramètre statistique de dispersion autour de la moyenne ou autre paramètre de tendance centrale; il n'est pas fonction de l'effectif n , contrairement à l'erreur type (standard error) qui s'amenuise à mesure que n grandit

= mesure de la dispersion d'une série de valeurs autour de leur moyenne. Généralement, les deux-tiers des valeurs d'un ensemble de données se retrouvent dans un écart type autour de la moyenne, et seule une donnée sur 20 sera supérieure ou inférieure à la moyenne de plus de deux écarts types (HAI)

⁶⁷⁹ <http://www.who-umc.org/graphics/25301.pdf>

⁶⁸⁰ Manfred Hauben. *Drug Safety* 2007; 30(8) : 645

⁶⁸¹ <http://www.ismp.org/QuarterWatch/pdfs/2012Q1.pdf>

⁶⁸² Barton Cobert & Pierre Biron. *Practical Drug Safety*. Jones & Bartlett ; 2009 - Appendix 1, page 384

STANDARD ERROR; SE

Statistique

« SE measures the accuracy of the mean. The SE is strongly dependent on sample size ($SE = SD/\sqrt{n}$) —as sample size increases, the uncertainty surrounding the value of the mean decreases »⁶⁸³

erreur type

STANDARD OPERATING DEFINITION OF OUTCOME MEASURES

Critères d'évaluation

* For example, OMERACT⁶⁸⁴ has standardized outcome measures in rheumatology

procédure normalisée pour définir les critères d'évaluation

STANDARD POPULATION

Épidémiologie

population de référence

STANDARD TREATMENT

« Standard treatment control group »

traitement de référence; traitement standard emprunt

« Groupe témoin sous traitement de référence »

STANDARDIZED MEDDRA QUERY

Thésaurus MedDRA

question / requête MedDRA normalisée

STATISTICAL CORRECTNESS

Analyse critique

* For example, presenting a *p* value with 4 decimals, such as $p = < 0.0001$, to impress practicing doctors illiterate in statistics

* For example, implying causality on the basis of a highly significant statistical difference while other control measures are severely deficient

rectitude statistique

STATISTICAL INNUMERACY *FMC*

* Physicians can practise medical research with nearly no training. They receive no formal training in clinical research after a short introduction to *biostatistics* early in medical school... Shortcourses and novel approaches to *continued methodological education* should be considered...

Clinicians might participate in clinical research simply through the recruitment of study participants, without making any meaningful contribution to the design, the analysis, or even the (ghost)writing of the reserach reports⁶⁸⁵

« A great deal of our current predicament stems from a gross failure by academics and clinicians to understand statistics⁶⁸⁶ »

« Statistical illiteracy refers to the widespread inability to understand the meaning of numbers ; it ...

(a) is common in patients, journalists, and physicians;

(b) is created by nontransparent *framing* of information that is sometimes an unintentional result of lack of understanding but can also be a result of intentional efforts to *manipulate* or persuade people; and

(c) can have serious consequences for health

We recommend using :

⁶⁸³ Weissgerber TL et al. *PLoS Biol* 13(4): e1002128 - doi:10.1371/journal

⁶⁸⁴ <http://www.omeract.org/>

⁶⁸⁵ Ioannidis et al. *Lancet* 2014 ; 383 : 166

⁶⁸⁶ David Healy. *Mania*, Johns Hopkins and Wiley;2009. p 240

- a) frequency statements instead of single-event probabilities,
- b) *absolute* risks instead of relative risks,
- c) *mortality* rates instead of survival rates, and
- d) natural frequencies instead of conditional probabilities »⁶⁸⁷

innumérisme statistique

* cette lacune affecte non seulement les prescripteurs mais aussi les chercheurs, les enseignants, les éditeurs, les journalistes, et empêche les lecteurs de revues savantes de déceler les erreurs, mensonges et tromperies utilisées par les promoteurs et les écrivains à leur solde

« Une grande partie de notre problématique actuelle découle du manque flagrant de compréhension des statistiques par les universitaires et les cliniciens »

* à l'instar de la *formation médicale continue*, on devrait instaurer auprès des médecins impliqués en recherches clinique une *formation méthodologique continue* - tel que recommandé par Ioannidis - pour renseigner sur les mesures de contrôle des essais cliniques, leurs validités interne (valeur explicative), externe (valeur pragmatique) et leur puissance (de détecter les EIM)...

ainsi que sur les principes des statistiques retrouvées dans les publications courantes d'évaluations cliniques expérimentales et observationnelles

STATISTICAL POWER

* to detect an improvement in the primary outcome of the experimental group

puissance statistique

* elle est réduite quand⁶⁸⁸:

- a) le critère principal survient moins souvent que prévu dans le groupe témoin - « on ne peut réduire beaucoup ce qui déjà ne survient que rarement »
- b) les perdus de vue sont plus nombreux qu'anticipé; « parmi eux se trouvent peut être de nombreux réponders » ou des victimes d'EIM
- c) la variabilité du critère principal est plus grande que l'on pensait
- d) le seuil statistique choisi à l'avance est trop exigeant
- e) la plus petite différence considérée importante est plus élevée
- f) les effectifs sont faibles
- g) la posologie du produit expérimental est faible ... ou celle du comparateur actif est trop élevée
- h) les patients participants sont trop peu malades ou trop malades pour retirer un bénéfice

STATISTICAL SELIGHT-OF-HAND

tour de passe-passe statistique

STATISTICAL SIGNIFICANCE

signification statistique

STATISTICAL SIGNIFICANCE : OVERATED CONTROL MEASURE

Mesures de contrôle

« A perfectly conducted clinical trial, if there are any, using only a statistically significant result as the gauge for outcome **can be wrong**. Curt Furberg in his book 'Evaluating Clinical Research – All that Glitters is not Gold' advises that it is not necessary to be a biostatistician to interpret clinical trials »⁶⁸⁹

« *Statistical significance* has a very different meaning from *clinical significance*, of course, though it is a distinction the marketing

⁶⁸⁷ Gigerenzer G. http://www.psychologicalscience.org/journals/pspi/pspi_8_2_article.pdf - 2009 ; 8(2) : 54

⁶⁸⁸ *Prescrire* 2008 ; 28(298) ; 635

⁶⁸⁹ Larry Saslich, 2013

departments do their best to obscure »⁶⁹⁰

« In a medical study, *statistical significance* is not enough—the detected effect also needs to be large enough to be *medically significant* ... many researchers are so obsessed with statistical significance that they neglect to ask themselves whether the detected discrepancies are large enough to be of any *subject-matter significance* »⁶⁹¹

« Perhaps they can design conclusive experiments, branches of science such as physics and chemistry rarely use the concept of *statistical significance* ... In medicine, significance has become a mechanical exercise that substitutes for thought. Experiments are considered good if they throw up *significant* findings even if the findings are *trivial* and cannot be *reproduced* »⁶⁹²

« According to one widely used calculation, a P value of 0.01 corresponds to a false-alarm probability of at least 11%, depending on the underlying probability that there is a true effect; a P value of 0.05 raises that chance to at least 29% »⁶⁹³

signification statistique : mesure de contrôle surévaluée

= probabilité (au seuil d'erreur choisi) qu'une différence - entre un paramètre de tendance centrale d'un groupe traité et celui d'un groupe témoin - résulte des simples *fluctuations d'échantillonnage*, i.e. du hasard de la *dispersion des chiffres* autour de ce paramètre central tels que moyenne, médiane, survie, rang, pourcentage, proportion, ratio, risque instantané, risque absolu, risque relatif approché, risque relatif, etc.

* elle n'est que l'une des mesures de contrôle utilisées pour assurer la *validité interne* d'un essai clinique, et ne devient qu'un prérequis dans l'analyse de sa validité externe

« Même statistiquement significatives, des différences minuscules d'efficacité thérapeutique ne changent rien au destin des malades. L'important, ce ne sont pas des différences significatives, mais des différences cliniquement *signifiantes* »⁶⁹⁴

* Le choix fréquent dans la documentation médicale d'un seuil d'erreur de 5% (alias $p < 0,05$) est purement *arbitraire*

* Cette probabilité, aussi faible soit elle (e.g. $p < 0,001$ ou probabilité de moins de 1 / 1 000), ne prouve pas à elle seule la causalité, loin de là. La confiance dans la causalité (aussi dite *validité interne*) repose surtout sur l'exclusion des nombreux biais inhérents aux études expérimentales et observationnelles ainsi que sur l'exclusion des facteurs de confusion

« La signification statistique diffère nettement de la signification clinique, bien que les départements de marketing fassent tout pour occulter cette distinction »

* Noter que si une méta-analyse peut donner de la signification statistique à une différence relative et ainsi conforter la validité interne (confiance dans la causalité), elle ne peut pas améliorer la validité externe (pertinence de l'ampleur du bénéfice) si la supériorité minimale cliniquement signifiante n'est jamais atteinte

STATISTICAL SIGNIFICANCE WITHOUT CLINICAL RELEVANCE

signification statistique sans signification clinique

* Dans un essai contrôlé de l'erlotinib ou Tarceva™ dans le cancer du pancréas métastaté, la survie médiane dépasse de 12 jours celle du groupe témoin mais la différence est significative, et les EIM graves dépassent de 12% ceux des témoins⁶⁹⁵

STATISTICAL TAMPERING

Éthique de la recherche

bidouillage statistique

STATISTICAL TESTS

Validité interne – Essais cliniques

tests statistiques

⁶⁹⁰ David Healy. *Mania*. Johns Hopkins and Wiley;2009

⁶⁹¹ <http://www.ams.org/notices/201009/rtx100901129p.pdf>

⁶⁹² *Pharmageddon*, page 76

⁶⁹³ Regina Nuzzo, *Nature* 12.2.2014 - <http://www.nature.com/news/scientific-method-statistical-errors-1.14700>

⁶⁹⁴ Even, page 354

⁶⁹⁵ *Prescrire* 2007 ; 27(289) : 811

* Quand une différence est observée entre deux groupes, le seul rôle de ces tests est de connaître la confiance avec laquelle on peut exclure que cette différence soit due au hasard de la dispersion des chiffres autour d'une tendance centrale (moyenne, médiane, risque instantané, ratio, etc.), suite aux erreurs d'échantillonnage propres à tout essai clinique

* Avant de conclure au lien de causalité d'une différence observée entre le traitement et le témoin, il faut exclure le fait que cette différence observée ne soit pas due à :

- a) une inégalité entre les participants de chaque groupe (l'assignation aléatoire contrôle cette inégalité)
- b) une inégalité dans les méthodes de mesure entre les deux groupes (le double insu réduit fortement cette source d'erreur)
- c) une inégalité des conditions expérimentales entre les groupes (le double insu réduit considérablement ce biais)
- d) une observance non conforme au protocole (le contraste entre l'exposition au produit expérimental et celle au placebo doit être documenté)
- e) la dispersion des chiffres autour d'un paramètre de tendance centrale (la signification statistique vise à exclure ce biais)

* Plus on a confiance dans ces cinq exclusions, plus la *validité interne* d'un essai est grande, comme dans un essai à *visée explicative*. Si l'essai est à *visée pragmatique*, il y a 5 mesures de contrôle additionnelles à prendre pour avoir une grande *validité externe*

STATISTICS ABUSE

Éthique de la recherche – Statistique

« For many years researchers have not presented primary data, simple means, or simple correlations. Instead, their papers have been salted with meaningless ratios, relative risks, p-values, not to mention obscure concepts such as the *standardized logistic regression coefficient*, or the *pooled hazard rate ratio*. Instead of being an aid to science, statistics are used to impress the reader and cover the fact that the scientific findings are trivial and without practical importance⁶⁹⁶»

abus des statistiques

STOPPING BOUNDARY

Essai

seuil d'interruption

* se dit du déroulement d'un essai clinique; ce seuil est fixé d'avance, au cas où le traitement expérimental soit tellement efficace que le traitement témoin en perde sa justification éthique, ou encore dans l'éventualité d'une évolution défavorable du groupe expérimental

STORYTELLING

Psychiatrie - Pharmacovigilance

patient's storytelling

récit / narration

= le récit, la relation, le récit de son histoire par un patient

* l'écoute puis le recueil de cette histoire sont importants lors d'une première consultation, notamment dans les cas complexes, en psychiatrie légère telle que pratiquée en médecine générale, en psychiatrie

* même en pharmacovigilance le narratif peut être très important quand l'EIM est surtout constitué de symptômes forcément subjectifs. Une déclaration d'EIM qui se veut complète doit inclure la narration des symptômes tels que relatés par le patient, surtout quand il ne s'agit pas de symptômes 'classiques' d'une maladie ou d'un EIM.

STRATIFICATION

Essais – Mesure de contrôle

stratification ; appariement

STRAW MAN COMPARATOR

⁶⁹⁶ Uffe Ravnskov. <http://www.silentbetrayal.com/articles/cholesterolmyths.htm#060>

STRAW MAN COMPARATOR

Essais

* Companies avoid sponsoring trials comparing their agents against those of other companies unless the competitor is a *straw man comparator*⁶⁹⁷

comparateur de paille

Voir aussi MEDICINAL COMPARATOR

STRENGTH OF EVIDENCE

quality of evidence

niveau de preuve(s) ; force / qualité / solidité / degré de la preuve / des preuves

STRICT APPLICATION OF THE PROTOCOL

Qualité scientifique - Essais

rigorous implementation / respect of the protocol

réalisation rigoureuse du protocole

= respect rigoureux des mesures de contrôle prévues au protocole

STRONG EVIDENCE

preuve forte ; argument fort ; haut niveau de preuves

STUDY DESIGN

conception de l'étude

STUDY DRUG

Essai

study medication

médicament évalué / étudié / expérimental / expérimenté

N.d.T. *produit à l'étude* ou *de l'étude* sont des emprunts

= forme pharmaceutique d'un principe actif utilisé dans un essai clinique

STUDY GROUP

groupe étudié / évalué / expérimental

* par opposition au groupe *témoin*

STUDY PARTICIPANT

Essai

study patient / person

personne participante; sujet de recherche; participant à une étude / de l'étude; volontaire participant

* noter que la personne *participante* qui accepte de servir de sujet dans un essai clinique est la même que celle qui est soignée en tant que *malade*, et le médecin *investigateur* est aussi le médecin *traitant* durant la durée de l'essai. D'où la problématique éthique qui résulte de cette situation...

Le médecin ne doit pas exploiter ce mélange des genres, que les malades ne réalisent pas toujours. La preuve est que plus d'un patient répondra à l'invitation de participer : 'Docteur, pensez-vous que je devrais participer ?' – Pourtant le chercheur clinique utilise le participant, non dans l'intérêt du participant mais possiblement dans l'intérêt de la science clinique et trop souvent dans l'intérêt du promoteur du produit étudié et dans son propre intérêt (rémunération et prestige, subventions et publications)

STUDY PATIENTS

patients participants / de l'étude

N.d.T. éviter *patients à l'étude*

⁶⁹⁷ Ioannidis JPA, 2010

STUDY PERIOD

période étudiée / d'étude / considérée / examinée / à l'étude

STUDY PHYSICIAN

Essai

médecin investigateur / expérimentateur

N.d.T. *médecin de l'étude* est un emprunt

STUDY POPULATION

* by opposition to *target population*

population étudiée

Voir aussi TARGET POPULATION

STUDY PROTOCOL

protocole de l'étude

STUDY PUBLICATIONS

publications de l'étude

STUDY SPONSOR

Éthique de la recherche

promoteur / commanditaire / sponsor emprunt répandu de l'étude

STUDY-SPECIFIC DEFINITIONS OF PRIMARY EVENTS

Méta-analyses

* a major source of bias when non homogenous primary outcome measures are pooled

définitions des critères d'évaluation propres à chaque étude

SUBGROUP ANALYSES

Essais

* to ironically illustrate problems of subgroup analyses, Yusuf et al refer to a publication showing that these analyses could 'prove' that 'Aspirin was clearly beneficial overall and for persons born under all signs except Libra and Gemini.' One of the points made by Yusuf⁶⁹⁸ is that subgroup analyses become most suspect when they contradict the overall study⁶⁹⁹

« Scientists often go through the dataset of a large, seemingly 'failed' trial in search of patient subgroups that appeared to have responded to a drug. This subgroup analysis is sometimes done in an *exploratory*, after-the-fact manner, and as such has been derided as 'shooting an arrow at a wall and then drawing a target around it.' I'm afraid that academics engage in this to possibly an even greater degree than the companies do; they're **unable to say 'our drug didn't work'** »⁷⁰⁰

« Statistician Richard Peto in 1988 had finished an enormous randomized trial on 17,000 patients that proved the benefit of aspirin after a heart attack. The Lancet agreed to publish the data, but with a catch: The editors wanted to determine which patients had benefited the most. Older or younger subjects? Men or women? Peto, a statistical rigorist, refused — such analyses would inevitably lead to artifactual conclusions — but the editors persisted...

Peto sent the paper back, but with a prank buried inside. He had inserted an additional subgroup: "The patients were subdivided into 12 ... groups according to their medieval astrological birth signs." When the tongue-in-cheek zodiac subgroups were analyzed, Geminis and Libras were found to have no benefit from aspirin, but the drug "produced halving of risk if you were born under Capricorn" ...

Peto now insisted that the "astrological subgroups" also be included in the paper — in part to serve as a moral lesson for

⁶⁹⁸ Yusuf et al. *JAMA* 1991 ; 266(1) : 93

⁶⁹⁹ Jeanne Lenzer, 22.7.2013 at <http://www.bmj.com/content/346/bmj.f3830?tab=responses>

⁷⁰⁰ <http://www.dana.org/news/features/detail.aspx?id=44202>

posterity⁷⁰¹»

analyses par sous-groupes

* quand ces analyses sont prévues au protocole, le seuil alpha doit être réduit de 5% à 1% sinon à 0.1% si par exemple 5 sous-groupes sont formés ou plus; quand elles sont formés après avoir vu les résultats, elles n'ont qu'une valeur *exploratoire* et toute conclusion *pragmatique* constituerait une tricherie statistique

SUBSTANTIAL BENEFIT

tangible benefit ; clinically significant benefit

bénéfice substantiel ; bienfait tangible ; avantage cliniquement significatif

* c'est par une expression des résultats d'un essai à visée pragmatique en valeurs absolues (i.e. RRA) plutôt que relatives (i.e. RRR), que l'on peut juger de l'intérêt d'une intervention pour la patientèle ou la population

SUBVERSION OF SCIENCE

Éthique scientifique

« We have allowed many of our medical journals to become corrupted and timid, we have allowed industry to *subvert* the rules of science⁷⁰²»

subversion de la science

SUGGESTIVE OF AN ADR

Pharmacovigilance

évocateur d'un EIM

« Ce symptôme est évocateur d'un EIM »

SUMMARY STATISTIC

statistique sommaire ; tendance centrale

SUPERIORITY TRIAL

Essais -

« FDA's regulations on adequate and well-controlled studies describe 4 kinds of concurrently controlled trials that provide evidence of effectiveness. Three of them are *superiority trials* that seek to show that a test drug is superior to the control (placebo, no treatment, or a lower dose of the test drug) :

(a) *placebo*, (b) *no treatment*, and (c) *dose-response* controlled trials. The 4th kind of concurrent control, comparison with an (d) *active treatment* (active control), can also be a *superiority trial*, if the intent is to show that the new drug is more effective than the control »

essai de supériorité

SUPPORTING AN ARGUMENT

Logique

étayant un argument

SURGICAL INTERFERENCE : INTRAOPERATIVE FLOPPY IRIS SYNDROME

Ophthalmovigilance – Catégorie d'EIM - Interférence chirurgicale

interférence chirurgicale : syndrome péri-opératoire de l'iris flasque; syndrome de l'iris hypotonique per opératoire

* Cet EIM est nuisible durant l'extraction de cataracte par phaco-émulsification, car l'hypotonie gêne l'opérateur, augmente le risque de complications liées aux écarteurs mécaniques⁷⁰³

* Il résulte du traitement par un bloqueur alpha-1 utilisé contre le prostatisme, notamment mais pas exclusivement la tamsulosine (Flomax®). Les urologues et autres prescripteurs ont l'obligation déontologique d'en avertir les patients qui

⁷⁰¹ <https://www.nytimes.com/2017/11/28/magazine/a-failure-to-heal.html>

⁷⁰² Aubrey Blumsohn. *BMJ* 2006;333:1121

⁷⁰³ *Prescrire*. 2006;26(278) :823

envisagent cette opération et les ophtalmologistes ont la même obligation de s'enquérir de la prise de cette classe de médicament

SURROGATE ENDPOINT

surrogate outcome ; proxy measure

= measure that substitutes for an actual clinical event⁷⁰⁴

"*Surrogates under scrutiny: fallible correlations, fatal consequences*⁷⁰⁵", is a must-read article, as well as *Therapeutics Initiative* no 92⁷⁰⁶

« From the total of 220 cardiovascular surrogate outcome trials, 71.4% were positive for their primary endpoint. Only 59 (26.8%) surrogate trials had a subsequent clinical outcomes trial. Among these 59 trials, 24 (40.7%) clinical outcomes trial results validated the positive surrogates, whereas 20 (33.9%) subsequent clinical outcome trials were negative following positive results on a surrogate...

Although CV surrogate outcomes trials in high-impact journals frequently show superiority of the tested intervention, they are infrequently followed by a prominent clinical outcomes trial. When there was a high-profile clinical outcomes study, nearly half of the positive surrogate outcome trials were not validated⁷⁰⁷ »

« The use of surrogate endpoints replace evidence with hope »⁷⁰⁸ - « A laboratory measurement or physical sign that is used in therapeutic trials as a substitute for a clinically meaningful end point that is a direct measure of how a patient feels, functions, or survives, and that is expected to predict the effect of therapy » according to the FDA

« Medical therapeutic history is littered with instances in which reliance on *surrogate outcomes* has provided misleading results. Surrogate outcomes allow smaller, shorter, and cheaper trials... save research money and allow new drugs more rapid access to market⁷⁰⁹ - « A study in JAMA⁷¹⁰ uncovered a pattern of over-estimating the strength of correlations between *biomarkers* and their respective diseases⁷¹¹, highlighting the 'thin line between hype and hope'⁷¹²»

« Most commonly used surrogate markers have not been proven to be consistently predictive of morbidity or mortality risk thus their use in risk calculators is questionable. Relying on surrogate markers to assess effectiveness of drug therapy has not been proven to yield clinically meaningful benefits and there are important examples where that strategy was harmful »⁷¹³

"Knowing what [drugs] do to LDL and HDL doesn't tell you what they'll do to people⁷¹⁴» treated for their cholesterol levels
"Remarkably, the cautionary voices speaking about the risks of using *surrogate endpoints* have been repeating the same messages for 20 years... What has been changing is the continually increasing amount of data supporting their arguments⁷¹⁵"

"Routinely approving and prescribing therapies on the basis of their effects on someone's *numbers*, rather than their health, is increasingly seen as irresponsible and dangerous. More disturbing still are the question about whether some of the suggested clinical benefits are real or simply artefacts of *sponsorship bias*⁷¹⁶"

« Over the last several decades, clinicians and researchers have learned painful lessons about the substitution of *surrogate* endpoints, such as relying on cholesterol or glucose levels as alternatives for clinically important cardiovascular events such as death, myocardial infarction, or stroke. Repeatedly, drugs that improve biochemical or physiological measures of disease have **failed to favorably affect clinical outcomes**. Examples include estrogen, rosiglitazone, torcetrapib, and nesiritide »⁷¹⁷

critère de substitution; critère substitutif (de jugement / d'évaluation / d'efficacité / de comparaison)

⁷⁰⁴ *Doctoring Data*, page 91

⁷⁰⁵ Ray Moynihan. *BMJ* 2011; 343: d5160 (doi: 10.1136/bmj.d5160)

⁷⁰⁶ <http://www.ti.ubc.ca/letter92>

⁷⁰⁷ Biddelli et al. *J Am Heart Assoc* 2017; 6: e005285 - DOI: 10.1161/JAHA.116.005285

⁷⁰⁸ Alain Braillon *Mayo Clin Proc* 2016; 91(3): 397

⁷⁰⁹ Victor M Montori. *Lancet* 2007;370:1104

⁷¹⁰ Citée par Ray Moynihan 2011, op. cit.

⁷¹¹ Ioannidis JPA et al. *JAMA* 2011;305:2200-10

⁷¹² Bossuyt P. *JAMA* 2011;305:2229-30

⁷¹³ <http://www.ti.ubc.ca/letter92>

⁷¹⁴ Harlan Krumholz

⁷¹⁵ Ray Moynihan, *BMJ* 2011

⁷¹⁶ Ray Moynihan, *BMJ* 2011

⁷¹⁷ Steve Nissen quoted by Larry Husten in <http://www.forbes.com/sites/larryhusten/2011/12/27/nissen-and-topol-clash-over-genetics-and-personalized-medicine/>

= critère intermédiaire qui sert de critère d'évaluation d'une intervention

* Par opposition à critère clinique ou direct. Un critère *intermédiaire* devient *substitutif* uniquement quand il remplace *validement* un critère clinique, à défaut de pouvoir utiliser celui-ci. De nombreux critères intermédiaires n'ont jamais été validés, les sponsors en profitent et les lecteurs se font bernier...

D'autres critères substitutifs sont valides mais ils sont peu nombreux. Ainsi en sidologie on utilise la mesure de la charge virale et le taux de lymphocytes T CD4+ pour évaluer un traitement, car ils sont bien corrélés à l'évolution du sida, aux risques de maladies opportunistes ou de décès⁷¹⁸

« Les critères de substitution sous la loupe: corrélations douteuses, conséquences fatales⁷¹⁹»

« Évaluer l'effet d'un traitement uniquement sur des critères intermédiaires fait courir le risque d'être déconnecté des réalités cliniques »⁷²⁰

« L'histoire de la thérapie médicale regorge d'exemples où le recours aux critères de substitution a mené à des résultats trompeurs. Ces critères d'évaluation permettent des essais plus petits, plus courts et moins coûteux... réduisent les dépenses en recherche et permettent aux nouveaux produits d'arriver plus rapidement sur le marché »

SURVEILLANCE OF IN VITRO DIAGNOSTIC MEDICAL DEVICES

Réactovigilance

réactovigilance

= surveillance des incidents et risques d'incidents résultant de l'utilisation d'un dispositif médical de diagnostic in vitro

SURVIVAL ANALYSIS

time-to-event analysis

Statistique

analyse de survie

SURVIVAL ANALYSIS AND TRUNCATED TRIALS

Statistiques trompeuses

analyse de survie

« Les courbes de survie et l'analyse de survie sont de plus en plus utilisées pour l'évaluation des médicaments. Selon Medline, 10% des articles sur *human* avec les filtres *human* et *clinical trial* sont indexés *survival analysis* en 2013. Ce pourcentage est en augmentation constante depuis les années 70. Les analyses de survie dans les essais cliniques concernent principalement les *anticancéreux* et les médicaments de *prévention cardio-vasculaire*...

Ce type d'étude justifie l'arrêt prématuré de l'essai et lui permet donc de bénéficier de tous les avantages des essais tronqués [$<1\%$ en 1997 à $>25\%$ en 2013]. L'utilisation des courbes de survie a de nombreux avantages pour celui qui veut obtenir un résultat positif pour son médicament ; en particulier ce type d'essai officialise les données manquantes. Ce type d'étude justifie l'arrêt prématuré de l'essai et lui permet donc de bénéficier de tous les avantages des essais tronqués »⁷²¹

SURVIVAL BIAS

Épidémiologie

biais de survie

SURVIVAL RATE

taux de survie

« La courbe de survie est la représentation la plus employée pour décrire la dynamique de survenue au cours du temps des décès ou autres évènements indésirables. Elle représente en fonction du temps le *taux de survie*, c'est à dire la proportion des sujets initialement inclus dans l'essai toujours vivants au temps t, ou indemnes d'un EI au temps t. C'est la probabilité de survivre, ou vivre sans EI, au moins jusqu'au temps t

⁷¹⁸ *Prescrire* 2011 ; 31(332) : 406

⁷¹⁹ http://agora.qc.ca/Documents/Malade--Traiter_le_malade_plutot_que_ses_chiffres_par_Jacques_Dufresne

⁷²⁰ *Rev Prescrire* 2008;28(294):285

⁷²¹ Alexis, 18.4.2014 sur <http://www.etudes-et-biais.com/les-courbes-de-survie/>

La courbe de survie $S(t)$ est le complément à 1 du taux cumulé d'événements en fonction du temps $F(t)$. En effet, si, à un temps t le taux de survie est de 20% ou 0,20, le taux d'événement (décès) à ce temps est de $1-0,20 = 80%$ ou 0,80. Le taux cumulé de décès ou \hat{E} n'est rien d'autre que le risque »⁷²²

SUSCEPTIBILITY TO ADVERSE DRUG REACTIONS

Pharmacovigilance - Informativité

prédisposition aux effets indésirables médicamenteux

N.d.T. *susceptibilité* serait un emprunt, mais ne mène pas à confusion

* cette prédisposition fait partie du *terrain*, des antécédents personnels, de l'information utile fournie par le questionnaire du patient (anamnèse, *history*) lors de l'*imputation* d'une observation clinique d'EIM

SUSPECT PRODUCT

Pharmacovigilance – Règlementation

= Drug or biological product associated with an adverse experience as determined by the initial reporter, regardless of the opinion of the applicant⁷²³

produit suspect

* Ce peut être un médicament, un produit biologique, un instrument ou dispositif médical

SUSPECTED ADVERSE DRUG REACTION

Pharmacovigilance

= adverse event suspected of being caused by a drug

* suspicion is implied in the expression Adverse Drug Reaction; all ADRs are suspected ADRs; when a reappraisal of the case eliminates suspicion, the ADR becomes an ADE (adverse drug event)

effet indésirable soupçonné d'être / présumé médicamenteux

* le terme *effet* inclut la notion de suspicion, de présomption, sinon on dirait *événement indésirable* (adverse event). Il en résulte que *effet indésirable médicamenteux* (EIM) désigne implicitement *effet indésirable soupçonné d'être d'origine médicamenteuse*

SUSPECTED PRODUCT

Pharmacovigilance

suspect product

produit suspect / suspecté / mis en cause

SUSPECTED UNEXPECTED SERIOUS ADVERSE REACTION; SUSAR

Pharmacovigilance - Règlementation

effet indésirable médicamenteux, inattendu et grave

SWEDIS Agence – Pharmacovigilance

Swedish Spontaneous Adverse Drug Reaction Program

Swedis

Programme suédois de pharmacovigilance

SWITCHED OUTCOMES

Éthique scientifique

« Meaning the authors didn't report something they said they would, or included additional outcomes in the published paper, with no explanation for the change »⁷²⁴

critères (d'évaluation) interchangeés

* exemple de manipulation de la présentation des résultats en rédaction scientifique

⁷²² <http://www.spc.univ-lyon1.fr/polycop/courbes%20de%20survie.htm>

⁷²³ FDA, 2012

⁷²⁴ <http://retractionwatch.com/2016/02/26/top-journals-give-mixed-response-to-learning-published-trials-didnt-proceed-as-planned/#more-37075>

SYMPTOMS AND SIGNS ASSESSOR - Essais

évaluateur des symptômes et signes

* au cours d'un essai clinique à double insu, cet évaluateur ne doit absolument pas connaître le traitement assigné par tirage au sort. Le patient contribue, seul ou questionné par le personnel, à l'évaluation des symptômes. Le personnel évalue les signes physiques et certaines analyses (radiologie, biopsie, etc.).

synthèse de pharmacovigilance

SYSTEM ORGAN CLASS; SOC

Thésaurus MedDRA

* An SOC is the highest level of the hierarchy that provides the broadest concept for data retrieval. An SOC contains several similar adverse reaction terms that relate to one specific organ system of the body (i.e. Cardiac Disorders). SOCs are useful when searching for a set of similar adverse reaction terms (i.e. Cardiac arrest and Heart attack). There are 27 System Organ Classes in MedDRA, they include:

- a) Blood and lymphatic system disorders
- b) Cardiac disorders
- c) Congenital, familial and genetic disorders
- d) Ear and labyrinth disorders

- e) Endocrine disorders
- f) Eye disorders
- g) Gastrointestinal disorders
- h) General disorders and administration site conditions

- i) Hepatobiliary disorders
- j) Immune system disorders
- k) Infections and infestations
- l) Injury, poisoning and procedural complications

- m) Investigations
- n) Metabolism and nutrition disorders
- o) Musculoskeletal and connective tissue disorders
- p) Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)

- q) Nervous system disorders
- r) Pregnancy, puerperium and perinatal conditions
- s) Psychiatric disorders
- t) Renal and urinary disorders

- u) Reproductive system and breast disorders
- v) Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
- w) Skin and subcutaneous tissue disorders

- x) Social circumstances
- y) Surgical and medical procedures
- z) Vascular disorders
- a¹) Product issues

classification par discipline médicale / système et organe

SYSTEMATIC REVIEW

evidence synthesis

synthèse méthodique

SYSTEMIC ADVERSE REACTION *Pharmacovigilance*

effet indésirable à distance

* par opposition à effet loco-régional

* par exemple le dorzolamide en collyre (Trusopt) suivi de dyspnée : 41 déchallenge positifs rapportés ainsi que 8 rechallenges positifs⁷²⁵

TABLE OF VISITS - *Essais cliniques - Protocole*

tableau des visites

TAINTED BLOOD SCANDAL IN FRANCE AND INVESTIGATIVE JOURNALISM (FR) *Produit biologique - Hémovigilance*

le scandale du sang contaminé en France et journalisme d'enquête / d'investigation emprunt

« Une des plus grandes histoires dans l'histoire du journalisme d'investigation, la révélation de l'affaire du sang contaminé en France, a commencé quand la journaliste Anne-Marie Casteret a été contactée par un hémophile – l'un de ces hommes qui souffrent d'une condition génétique, dans laquelle manquent les facteurs de coagulation dans le sang, de sorte qu'une éraflure de la peau peut mener à l'hémorragie mortelle...

Sa source (qui auparavant avait parlé à bien d'autres journalistes, sans être pris au sérieux) prétendait que le Centre National de la Transfusion Sanguine avait vendu aux hémophiles des médicaments, fabriqués à partir de sang, contaminé par le virus du SIDA. Casteret est allée voir le responsable du Centre National de Transfusion Sanguine (CNTS), qui lui a dit :

'Il est vrai que des hémophiles ont été contaminés par nos produits. Mais à l'époque personne ne savait que le SIDA était dans les stocks de sang que nous avons utilisés pour fabriquer nos produits. Personne n'était en mesure de faire des produits plus sûrs, ainsi aucun n'était disponible sur le marché. La meilleure chose que nous pouvions faire, c'était d'essayer de ne pas répandre l'épidémie, en nous assurant que seuls des hémophiles déjà infectés par le SIDA recevaient des produits contaminés' ...

C'était l'histoire officielle, et pour la plupart des journalistes, elle semblait assez cohérente et logique. Mais quand Casteret a commencé à la vérifier comme si ce n'était qu'une hypothèse, elle a découvert qu'aucun des faits contenus dans cette version ne pouvaient être prouvés :

a) La littérature scientifique démontrait que le problème de la contamination par le SIDA dans les collectes de sang était connu avant que les hémophiles ne soient massivement contaminés. (Plus tard, elle a découvert que l'on a averti le CNTS que ses propres produits étaient certainement contaminés, et que le CNTS a néanmoins continué à les vendre, jusqu'à l'épuisement des stocks.)

b) Il y avait des entreprises pharmaceutiques et d'autres institutions qui savaient faire des produits sûrs, mais qui n'ont pas été sollicitées

c) Le CNTS ne pouvait pas savoir si les personnes qui achetaient les produits contaminés étaient déjà infectées par le SIDA ou non, parce qu'ils n'avaient aucun outil diagnostique pour le savoir. Et en tous cas, il n'est nullement recommandé d'infecter à nouveau des gens déjà atteints

Il a fallu 4 ans à Casteret pour trouver toute l'histoire. Est-ce que le travail en valait la peine ? La révélation de l'affaire a :

a) envoyé certains responsables en prison

b) donné à quelques victimes le réconfort immense de savoir qu'elles n'étaient plus seules dans leur combat pour faire reconnaître leurs tragédies

c) mené à la défaite électorale d'un gouvernement qui a essayé de cacher le scandale

d) forcé des réformes d'un système de santé qui était devenu une machine à massacrer »⁷²⁶

TAINTED BLOOD SCANDAL IN THE UK *Scandale d'hémovigilance*

⁷²⁵ Prescrire 2017 ;47(401) : 186

⁷²⁶ http://portal.unesco.org/ci/en/files/29032/12494586535story_based_inquiry_fr.pdf/story_based_inquiry_fr.pdf

« Between 1970 and 1991, against the recommendation of many experts, the National Health Services (UK) routinely imported such products from overseas. It would later emerge that many of them were supplied by drug companies that sourced blood by paying people in high-risk groups, [often inmates in private US prisons during the Clinton administration] such as prostitutes, vagrants and drug addicts, to donate it...

The products were riddled with the blood-borne viruses hepatitis C and HIV. In a second terrible oversight, these highly dangerous products were then administered to British patients without being screened for the viruses, despite warnings from the WHO. Innocent patients were duly infected as a result. About 7,500 people, of whom roughly two-thirds were haemophiliacs, are now known to have been given hepatitis C during this period »⁷²⁷

scandale du sang contaminé au RU

TAINTED BLOOD SCANDAL *Scandale en hémovigilance*

* In Japan, in France, in Canada, in the USA, different countries, different handling

« After blood products proved unsafe in US, the manufacturer sold it overseas, FDA asked that the case be settled 'quickly and quietly' (USA) »⁷²⁸

le scandale du sang contaminé

* En 1995 en France, l'enquête envoya des responsables en prison et les procès au pénal traînent encore en 2010

* Au Canada, contrairement à l'enquête du sang contaminé en France, il n'y avait pas de coupables (sic), et personne ne fut condamné au pénal

* Aux É-U : « Des documents internes montrent que cette entreprise était parfaitement au courant d'être en présence de médicaments infectés avec le virus du Sida. Ils ont enlevé le produit du marché aux É-U et ils s'en sont délestés en France, en Europe, en Asie et en Amérique Latine. Le gouvernement des É-U a permis que cela se produise. La FDA a permis cela...

Aujourd'hui le gouvernement est complètement indifférent des milliers d'hémophiles innocents morts du virus du Sida. La compagnie savait absolument que c'était infecté avec le Sida, ils s'en sont débarrassés car ils voulaient transformer ce désastre en profit »⁷²⁹

TAINTED DRUG EPIDEMIC *Erreur de fabrication – Qualité du produit – Produit magistral*

« In 2012 in the USA, a contaminated injectable steroid drug, compounded under grossly unhygienic conditions at the New England Compounding Center, resulted in an outbreak of fungal meningitis. As of Feb 11, 2013, the outbreak has made 704 people ill and killed 46 »⁷³⁰

« The disease outbreak, first detected in September 2012, was caused by contaminated batches of methylprednisolone acetate, made by the *New England Compounding Center* in Framingham, Mass... So far in December, 620 people in 19 states have fallen ill, most with meningitis or spinal infections, or both; 39 have died. Infections inside joints have also occurred. Nearly all the illnesses have been caused by a black mold called *Exserohilum*. The treatment is a long course of antifungal drugs, which can have dangerous side effects »⁷³¹

épidémie de produit contaminé

* La contamination fongique des lots d'une solution magistrale d'un corticostéroïde pour injection épidurale lombaire a mené à une épidémie de méningites à l'automne 2012 aux ÉU, dont certaines ont été fatales. Le fabricant a fait faillite, fait l'objet de multiples poursuites légales, et la FDA est blâmée pour les lacunes de sa réglementation et sa surveillance des pharmacies productrices de produits magistraux. Le stéroïde est la *méthylprednisolone*, le champignon est l'*Exserohilum*

TAINTED HEPARIN : HARASSMENT OF A WHISTLEBLOWER *Harcèlement de lanceur d'alerte*

héparine frelatée et harcèlement d'un lanceur d'alerte (FR)

* Jacques Poirier fut licencié par Aventis Pharma en 2003 pour refus de cautionner des pratiques douteuses dans le contrôle de la sécurité sanitaire des héparines. Le *scandale* international qui éclata en 2007-8 – héparines frelatées par ajout de

⁷²⁷ <http://www.dailymail.co.uk/news/article-3034412/1-800-Britons-murdered-tainted-NHS-blood-denied-justice-scandal-age.html#ixzz3XOWYZb9i>

⁷²⁸ MSNBC, quoted in 2008 by Peter Joseph on Zeitgeist : Addendum trailer

⁷²⁹ Peter Joseph 2008 on *Zeitgeist Addendum* trailer – Site <http://www.youtube.com/watch?v=EewGMBOB4Gg&feature=related>

⁷³⁰ *The Lancet* 2013 ; 381(9867) : 599

⁷³¹ http://www.nytimes.com/2012/12/22/health/dangerous-abscesses-add-to-tainted-drugs-threat.html?hp&_r=1&

chondroïtine persulfatée (allergies fatales) - lui a donné raison. Il n'a pas été réintégré, ni dédommagé, ni même reconnu dans sa qualité de lanceur d'alerte⁷³²

TAINTED HEPARIN SCANDAL *Qualité pharmaceutique du produit*

« Contaminated heparin from China [reminds us that] if left unchecked, human nature often favors a quick buck over a pure product. In a system in which cheaper is better and drug manufacturing is disseminated around the globe (and, for a product like heparin, further decentralized to workshops of Chinese peasants processing pig entrails in their households), it's not surprising that quality control will lose out. **The likelihood that the heparin contamination was done intentionally to increase profits makes the problem even more sinister and portentous** »⁷³³

« The Food and Drug Administration said on 22.02.2012 that it found 14 additional Chinese companies supplied contaminated raw material to make heparin. The companies supplied the materials in 2008, when the FDA found a link between contaminated heparin marketed by Baxter International Inc. and some Chinese suppliers of the active ingredient. The contamination was linked to **80 deaths in U.S. patients** and hundreds of allergic reactions. The same contamination was found in heparin sold by other pharmaceutical companies in other countries »⁷³⁴

scandale de l'héparine frelatée

TAKE HOME INFORMED CONSENT FORM *Éthique de la recherche*

* Persons solicited to participate in a clinical trial who take home the informed consent document before accepting to give their consent, to discuss it with an 'informed intermediary' (personal physician, parent, friend), are less likely to participate **formulaire de consentement éclairé 'à emporter'**

* les patients qui apportent à la maison le texte ou une présentation vidéo des contraintes et risques de leur éventuelle participation à un essai clinique d'un médicament ont environ 30% moins de chance d'y consentir. Ce qui suggère qu'environ un tiers des consentements obtenus immédiatement après l'invitation à participer et la présentation du protocole, ne sont pas aussi libres et éclairés qu'on veut bien nous le faire croire

« Le malade peut rentrer chez lui, réfléchir, se renseigner... sa liberté est un droit inaliénable »⁷³⁵

TAMOXIFEN RISKS QUANTIFIED IN PRIMARY PREVENTION

NNH – Pharmacovigilance

« Serious and life-threatening events associated with tamoxifen in the risk reduction setting (women at high risk for cancer and women with ductal carcinoma in situ) include uterine malignancies, stroke and pulmonary embolism. Incidence rates for these events were estimated from the NSABP P-1 trial »⁷³⁶

les risques du tamoxifène quantifiés en prévention primaire

* Une analyse démontre les risques absolus observés dans un contexte expérimental de la prévention primaire du cancer du sein. Le NNH (pour Number Needed to Harm) est le nombre de femmes à exposer pour observer un méfait :

- a) Cancer utérin endométrial : 1,49 par mille femmes années, d'où un NNH de 671 femmes-années
- b) Sarcome utérin : 0,13 par mille femmes années, d'où un NNH de 7 692 femmes-années
- c) Accident vasculaire cérébral (AVC) : 0,43 par mille femmes années, d'où un NNH de 2 325 femmes-années
- d) Embolie pulmonaire : 0,5 par mille femmes années, d'où un NNH de 2 000 femmes années

* Ces incidences sont très faibles mais il faut toujours les comparer au NNT, soit le nombre de femmes qu'il faut traiter un an pour prévenir un cancer du sein

TAMPERING OF DATA *Éthique de la recherche*

trafiquage / bidouillage / falsification de données

⁷³² <http://sciencescitoyennes.org/rubrique/lanceurs-dalerte/mobilisations-de-soutien/soutien-a-jacques-poirier-lanceurs-dalerte/>

⁷³³ Jerry Avorn. *NEJM* 2008;358(23):2429

⁷³⁴ *Wall Street Journal* 24.02.2011 on line

⁷³⁵ *Prescrire*. 2006 ; 26(271) : 315

⁷³⁶ <http://blackboxrx.com/app/display.php?id=156>

TARGET POPULATION - *Essais*

« The study population in a trial – a highly selected sample - is never an entirely representative sample of the target population, which is why effectiveness is always smaller than efficacy »

population cible

« La population étudiée lors d'un essai – un échantillon hautement sélectionné – n'est jamais tout-à-fait représentatif de la population cible, ce qui fait que l'*effectivité* est toujours moindre que l'*efficacité* »

TARGET SAMPLE SIZE *Mesure de contrôle*

effectif prévu de recrutement; nombre prévu / prévisionnel de sujets à recruter

TARGETED INFORMATION ABOUT DRUG SAFETY *Information*

information ciblée de pharmacovigilance

TARGETED RESEARCH

recherche ciblée

TEACHING OF DRUG INDUCED DISEASES *Formation - Pharmacovigilance*

enseignement des maladies médicamenteuses / de la pharmacopathologie

* Les maladies résultant de soins médicamenteux ne sont pas enseignées en médecine, il n'y a même pas de manuels sur les pathologies médicamenteuses, il n'y a pas de revues savantes sur ce sujet. Et pourtant c'est une cause importante de morbidité et de mortalité dans les pays développés⁷³⁷

* On devrait tous connaître les caractéristiques cliniques et biologiques des hépatites, des myopathies, des confusions, des étourdissements, des troubles urinaires, des troubles digestifs, des éruptions, d'origine médicamenteuse

« Un médecin doit tout connaître sur les médicaments qu'il prescrit afin qu'ils soient le mieux adaptés au patient, de façon à diminuer ainsi la pathologie iatrogène »⁷³⁸

TEACHING OF PHARMACOVIGILANCE IN ACADEMIC CURRICULA *Formation*

« We need to :

- a) highlight the importance of pharmacovigilance (PV) in medical curricula
- b) discuss the broad content of PV
- c) discuss ways to integrate it in curricula

PV should be integrated into the curriculum to educate healthcare providers because :

- a) they will in turn provide quality PV reports
- b) PV knowledge can reduce cost to society by avoiding preventable side effects
- c) PV enhances patient safety

The level and content of PV education should be adapted to different professional groups. The 3 most important target groups are medical, pharmacy and nursing students. PV education should be introduced early, and integrated into clinical *diagnosis* training or as part of existing subjects such as *pharmacology*. There should be practical sessions where students would be trained to fill in ADR forms. The National Pharmacovigilance Centers staff, regulators and industry representatives should be invited as lecturers »⁷³⁹

enseignement de la pharmacovigilance dans les cursus universitaires

« La discipline Pharmacovigilance n'est pas valorisée dans le cursus universitaire ou hospitalier. Ses concepts et ses techniques sont méconnus. La notification des observations n'est pas vraiment encouragée⁷⁴⁰»

« La pharmacovigilance n'est qu'une perte de temps bureaucratique si elle n'intègre pas une sérieuse formation clinique et pharmacologique⁷⁴¹»

⁷³⁷ Lazarou et al. *JAMA* 1998; 279: 1200

⁷³⁸ Jean Montavont. *Prescrire* 2005;25(267) Suppl. p. 944

⁷³⁹ *WHO Pharmaceuticals Newsletter* 2014 No. 1

⁷⁴⁰ *Prescrire*. 2009;29(311) :641

⁷⁴¹ Paul Montastruc. Communication

* Les facultés de médecine, pratiquement du monde entier, ne s'acquittent pas de leur responsabilité d'enseigner cette matière au cours de la formation initiale et continue. La situation est inacceptable

TELLTALE SIGNS OF DATA TORTURING⁷⁴²

signes évocateurs de trituration de données

TERATOGENIC RISK CATEGORIES (AU)⁷⁴³ *Tératovigilance*

a) Category A = Drugs which have been taken by a large number of pregnant women and women of childbearing age without any proven increase in the frequency of malformations or other direct or indirect harmful effects on the fetus having been observed

b) Category B1 = Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed

Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage

c) Category B2 = Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed

Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage

d) Category B3 = Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans

e) Category C = Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details

f) Category D = Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details

g) Category X = Drugs which have such a high risk of causing permanent damage to the fetus that they should not be used in pregnancy or when there is a possibility of pregnancy

catégories de risque tératogène

TERATOLOGY INFORMATION CENTER *Tératovigilance*

Teratovigilance Information Center / Service

* It is sad that in 2013 the standard textbook, Briggs, no longer includes a list of unsafe drugs in pregnancy

* On the website *DailyMed* you can get links to all of the drug labels that contain 'pregnancy' in boxed warnings and contraindications for example⁷⁴⁴

Centre de tératovigilance

* en France, le *Centre de référence sur les agents tératogènes* ou CRAT est un service d'information sur les risques pendant la grossesse et l'allaitement des médicaments, vaccins, radiations et dépendances. Le site du CRAT est destiné aux professionnels de santé. Le financement du CRAT est exclusivement public et indépendant de l'industrie pharmaceutique⁷⁴⁵

⁷⁴² Ibidem

⁷⁴³ www.tga.gov.au/hp/medicines-pregnancy-categorisation.htm

⁷⁴⁴ Larry Sasich, 2013

⁷⁴⁵ Afssaps

TERMINATION OF ONE'S TRIAL PARTICIPATION *Éthique de la recherche*

= interruption / abandonment of a patient's participation in a trial

interruption / retrait / désistement / abandon de sa participation à un essai

TEST DRUG

experimental / study / tested drug ; drug of interest ; study medication

Essais

médicament expérimental / étudié / évalué / expérimenté

N.d.T. *produit à l'étude ou de l'étude* sont discutables

TESTED HYPOTHESES

* superiority, non-inferiority, equivalence

hypothèses testées

* supériorité, non-infériorité, équivalence

TESTED OFFSHORE *Délocalisation – Essais cliniques*

tested overseas

* Said of the clinical evaluation of a new drug. It is not, by far, a determinant of quality or ethics, since *overseas / offshore* usually refers to developing countries with little scientific experience and ethical traditions in the conduct of drug trials, and virtually no oversight by a drug agency such as the FDA or the EMA

évalué à l'étranger

TESTING TREATMENTS (UK) – (Manuel gratuit)

Essais – Analyse critique

Imogen EVANS, Hazel THORNTON, Iain CHALMERS & Paul GLASZIOU.

http://www.testingtreatments.org/wp-content/uploads/2012/09/TT_2ndEd_English_17oct2011.pdf

COMMENT TESTER LES TRAITEMENTS – (Manuel traduit par le Centre Cochrane Français)

<http://fr.testingtreatments.org/wp-content/uploads/2011/10/Comment-tester-les-traitements-TTI.pdf>

THALIDOMIDE : CRITICAL TERATOLOGIC TIME WINDOWS

Tératovigilance

* the critical time window or sensitive phase for *in utero* exposure to thalidomide during the first trimester lies between the 35th to the 50th day after the last menstruation (corresponding to the 20th to 35th days of gestation). Even a single tablet taken at the wrong time can harm the embryo and lead to a malformation

« All types of external malformations examined could be accounted for by thalidomide intake between day 34 and day 50 after the onset of the last menstrual period [subtract 14 days for conversion to gestational age] :⁷⁴⁶

a) Anotia was associated with administration of thalidomide between day 34 and 38

b) Thumb aplasia between day 38 and 40

c) Upper extremity amelia between day 38 and 43

d) Dislocation of the hip between day 38 and 48

e) Upper extremity phocomelia between day 38 and 47

f) Ear deformities between day 39 and 43

g) Upper extremity ectromelia between day 39 and 45

h) Lower extremity amelia between day 41 and 45

i) Lower extremity phocomelia between day 42 and 47

j) Lower extremity ectromelia between day 45 and 47

⁷⁴⁶ Nowack E. *Humangenetik* 1(6):516-536, 1965

k) Thumb triphalangism between day 46 and 50

thalidomide : fenêtres tératogènes critiques

« Un seul comprimé pris durant la grossesse suffisait à causer des dommages irréversibles aux embryons »⁷⁴⁷

* la fenêtre tératogène ou phase sensible s'étale au premier trimestre de gestation du 35^e au 50^e jours après la dernière menstruation

THALIDOMIDE : THE SCANDAL

* The four criteria for scandalousness are present :

a) *Enormity* : around 4-10 thousand victims worldwide, handicapped for their entire lives

b) *Immorality* : the manufacturer-promoter did not react ethically when the first reports of neuropathy and phocomelia came in

c) *Abuse of confidence* : the manufacturer and some drug agencies did not act responsibly, yet doctors and consumers trusted them

d) *Cover-up* : Grunenthal tried to hide the evidence gathered during its clinical studies and upon receipt of spontaneous reports

thalidomide : le scandale

« D'abord occultés ou niés par le fabricant, Chemie Grünenthal, ces effets tératogènes furent au cœur d'un *scandale sanitaire* qui aboutit au retrait du médicament du marché mondial à partir de 1961 »⁷⁴⁸

THALIDOMIDE DISASTER

« The *thalidomide disaster*, came nearly a quarter-century later [after the sulfanilamide disaster of 1937], when pregnant women who took the heavily promoted sedative-antinauseant gave birth to children with crippling limb-reduction malformations (1962). Before the drug-defect association was understood, this epidemic of congenital anomalies afflicted more than about 10,000 children worldwide »⁷⁴⁹

« Approximately 5 000–12 000 babies from 46 countries were born with various external and internal deformities including phocomelia, deafness, facial and oculomotor paralysis, and cardiac, uterine, and vaginal malformations »⁷⁵⁰

le désastre du thalidomide

THALIDOMIDE EMBRYOPATHY

Tératovigilance

« *Thalidomide embryopathy* is characterized by a specific pattern of birth defects which can be divided into four groups:

1) four-limb phocomelia;

2) upper-limb phocomelia or amelia with other leg defects;

3) upper-limb phocomelia or amelia with normal legs;

4) predominantly lower limb defects (femoral hypoplasia or lower limb phocomelia) which are generally associated with bilateral radial club hand and other limb defects »⁷⁵¹

embryopathie au thalidomide

THALIDOMIDE SAGA MILESTONES

Tératovigilance

les étapes de la saga du thalidomide⁷⁵²

* Elles tirent leur importance de fait que cette saga, née en Allemagne, a donné naissance à la première pharmacovigilance organisée, en Angleterre

1953

Ciba (CH) synthétise la molécule sans entreprendre de mise au point. Chemie Grunenthal en Allemagne (DE) la synthétise aussi.

1954

Herbert Keller en reconnaît l'analogie avec le sédatif glutéthimide, et la mise au point sur animaux débute. La toxicité chronique

⁷⁴⁷ <http://leblogueur.arte.tv/2011/04/22/le-long-combat-des-victimes-de-la-thalidomide/>

⁷⁴⁸ <http://fr.wikipedia.org/wiki/Thalidomide>

⁷⁴⁹ Jerry Avorn. *N Engl J Med* 2012; 367: 193-<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp1206652?query=TOC>

⁷⁵⁰ <http://toxsci.oxfordjournals.org/content/59/1/160.full>

⁷⁵¹ <http://www.fetal-exposure.org/resources/index.php/1997/12/03/thalidomide/>

⁷⁵² Julien, Silahian et Yelle. Document déposé lors d'un examen en pharmacovigilance à l'Université de Montréal le 20.12.1999 - Wikipedia

est sans particularité sur cinq espèces en laboratoire. Les effets tératogènes furent testés sur des rates gravides, mais les rongeurs diffèrent entre eux et entre les mammifères quant au métabolisme du thalidomide ; plus tard on reproduira l'effet tératogène chez la lapine. En avril, on dépose le brevet

1955

Début des essais cliniques par Grunenthal – On observe déjà nausées, tremblement, étourdissements, tinnitus, même la névrite périphérique mais le promoteur demeure plus que discret

1956

Grunenthal commercialise le produit sous le nom de marque Grippex™, contre la grippe - Naissance d'un **premier bébé exposé in utero à présenter une anomalie : des malformations à l'oreille**. Le délai de suspicion sera de 4,5 ans – Le produit expérimental, appelé K17, mène à une première publication

1957

Le premier octobre, l'AMM *en vente libre* est accordée à Grunenthal en Allemagne de l'Ouest sous l'appellation de Contergan™ (DE) - La campagne publicitaire met l'accent sur la sécurité : les doses habituellement toxiques sur des rats et des souris n'entraînent pas la mort, ce qui rend peu probable chez l'humain un suicide réussi avec une surdose, ou une ingestion accidentelle fatale chez l'enfant. Les indications commenceront par la sédation puis s'étendront à la nausée matinale en début de grossesse

1958

En janvier, un clinicien publie dans le *Lancet* une inhibition de la fonction thyroïdienne et une névrite périphérique en utilisation prolongée - En avril, la maison *Distillers Biochemicals Ltd* (devenue *Diageo*) commercialise au Royaume-Uni, exempt de taxe et sur ordonnance seulement, le thalidomide sous l'appellation de Distival™

En décembre, un docteur Schmaltz de Francfort signale à Grunenthal des vertiges et des troubles de l'équilibre : le fabricant nie connaître ces EIM pourtant observés durant les essais cliniques - Plusieurs médecins commencent à signaler des effets indésirables - Grunenthal, craignant de perdre le statut de vente libre (*Over The Counter*), mène une agressive campagne de promotion auprès du public pour convaincre de l'innocuité du produit

Le produit commence à être 'mondialisé' sous 68 différents noms de marque dans une majorité de pays occidentaux (mais pas aux É-U ni en Asie). Une campagne publicitaire massive en faveur du Contergan™ et du Contergan Forte™ inclut l'innocuité chez les femmes enceintes (sic).

1959

Plusieurs EIM sont rapportés : vertige, étourdissement, baisse de tension, constipation - En juin, le Canada autorise la société américaine W.S. Merrel à procéder à l'expérimentation clinique de ce produit - En octobre, le neurologue Ralf Voss de Dusseldorf demande à Grunenthal si la névrite périphérique est possible et le fabricant dit que non. - En novembre, il en signale 3 observations cliniques, après une année d'utilisation. Cet EIM avait pourtant été observé en cours d'études cliniques par le promoteur

1960

Le 30 avril, le neurologue Ralf Voss présente lors d'un congrès ses observations cliniques de neuropathies périphériques Merrel soumet une demande d'AMM à la FDA sous le nom de Kevadon™, ainsi qu'au Canada - En octobre, les pédiatres allemands Kosenow et Pfeiffer présentent deux observations de bébés présentant des **malformations congénitales** fort inhabituelles, ils devancent ainsi l'australien McBride.

On sait que les molécules de poids inférieur à 1 000 franchissent la barrière placentaire et le poids moléculaire du thalidomide est de 258 ; mais ceci ne sera pas pris en compte par le promoteur - En novembre, Grunenthal admet dans sa monographie le risque de neuropathies mais les dit réversibles et les attribue à l'utilisation prolongée

La médecin d'origine canadienne Frances Oldham Kelsey, experte à la FDA (ÉU), est troublée par les effets neurotoxiques mal documentés par le fabricant et par un dossier d'évaluation clinique très médiocre quand à la sécurité du produit ; **elle refuse l'AMM, ce qui en fera plus tard une héroïne de la pharmacovigilance étatsunienne quand le scandale des phocomélies éclatera**

Vers la fin de l'année le nombre de malformations congénitales inhabituelles augmente de façon inquiétante

Le 31 décembre, le *British Medical Journal* publie un article sur la névrite périphérique sous thalidomide. Grunenthal, qui a pourtant déjà reçu 150 signalements de cet effet indésirable, rétorque à tort que la névrite est réversible

1961

En janvier les ventes atteignent un pic en Allemagne (et les naissances de bébés phocoméliques atteindront un pic en octobre, 9

mois après) - Le 15 février, Ralf Voss présente des observations cliniques de névrites sévères et irréversible sous thalidomide En avril, même si Grunenthal fait pression pour empêcher le passage au statut de médicament sur ordonnance, le Canada autorise la vente du Kevadon™ sur prescription seulement (CA)

En fin mai, Grunenthal a déjà reçu 1 300 notifications de polynévrite mais elle n'admet que de laconiques 'dérangements du système nerveux par des doses trop élevées' - Le 24 juin, une commission allemande recommande d'imposer la vente sur ordonnance seulement - En juillet, elle accorde pour la première fois une compensation de 190\$ à une victime

Le 1^{er} août, le produit devient *ordonné* en Allemagne de l'Ouest, ce que craignait le promoteur - Le 16 août, le journal grand public *Der Spiegel* publie un article sur les névrites chez des adultes exposés au thalidomide : les ventes s'effondrent de moitié en Allemagne

Le 16 septembre, le Dr Hans Rudolf Wiederman signale plusieurs **phocomélie**s et les attribue à 'une substance chimique quelconque' absorbée au premier trimestre de grossesse. Il les nomme *syndrome dysmélique*, terme qui sera repris par Lenz et par McBride - En septembre également, le directeur de la clinique pédiatrique de Krefeld publie pour la première fois des observations de malformations congénitales dans la revue médicale *Die Medizinische Welt*

Frank H Horner demande au Canada un Avis de conformité (AMM) pour vendre ce produit, utilisant la documentation fournie par Merrell dans son dossier de produit expérimental (*New Drug Submission*) - Grunenthal informe quelques pays (RU, ÉU, SW) du risque de névrite périphérique chez les consommateurs sans mentionner qu'elle avait déjà reçu 2 400 notifications en Allemagne - Le 18 octobre, le Dr Widukind Lenz présente ses résultats aux pédiatres allemands réunis à Düsseldorf (DE)

En octobre également, Distillers (RU) déclare, en se basant sur la documentation fournie par Grunenthal (DE), que le médicament est sans danger pour les femmes enceintes, que de fortes doses ne causent pas d'anomalies congénitales chez les rats et les souris, sans se souvenir toutefois que le passage placentaire est possible, le poids moléculaire du thalidomide étant de 258 alors que dès 1955 on savait que les molécules de poids inférieur à 1 000 franchissent la barrière placentaire

Les naissances de bébés phocoméliques atteignent un pic en Allemagne, soit 9 mois après l'atteinte du pic des ventes, ce qui constitue un argument pharmaco-épidémiologique de poids, constituant un *délai d'apparition collectif* favorable au lien de causalité

Avant même l'AMM canadienne, Merrell commence à conduire des 'études' chez les femmes canadiennes, études non structurées plus près des enquêtes promotionnelles que des essais cliniques. Et la firme distribue des échantillons aux médecins, pour donner à leurs patientes, voire à leurs épouses (sic).⁷⁵³ La compagnie fait de même aux ÉU⁷⁵⁴.

Toujours en octobre, le Canada autorise Merrell à commercialiser le Kevadon™ et Horner à mettre sur le marché, sous licence, le Talimol™ (CA). Pourtant la FDA avait refusé l'AMM à cause de la neuropathie et la Direction des aliments et drogues (DAD) canadienne aurait facilement pu avoir accès au dossier

Le 15 novembre, le pédiatre généticien hambourgeois Widukund Lenz mène sa propre enquête de tératovigilance et relie les phocomélie à l'exposition in utero du produit : Grunenthal est avisée par téléphone de 130 naissances de bébé malformés exposés au thalidomide en début de grossesse, mais le fabricant mettra en doute la compétence du lanceur d'alerte (sic), fait preuve d'une attitude défensive et n'admet pas de lien de causalité.

Le médecin australien William McBride communique à Distillers ses soupçons d'un lien de causalité entre phocomélie et thalidomide. Le 16 décembre, il publie⁷⁵⁵ dans le *Lancet* une lettre *Thalidomide and congenital abnormalities* - Le 18 novembre, Widukund Lenz fait une seconde présentation de ses soupçons dans un congrès de pédiatrie à Düsseldorf

Du 20 au 24 novembre la Santé publique germanique rencontre la firme Grunenthal et le Dr Widukund Lenz, et somme le fabricant de bannir son produit, sans quoi elle le fera elle-même - Le 26 novembre, la grande presse allemande rapporte dans

⁷⁵³ Je connais une victime, fille d'un médecin québécois

⁷⁵⁴ *Pharmageddon*, page 42

⁷⁵⁵ *Lancet* 1961 ; 278 (7216): 1358

Welt am Sonntag les conclusions de Widukind Lenz (DE). **Grunenthal annonce le retrait du marché à cause de l'opinion publique sans toutefois admettre le lien de causalité**

Entre le 27 novembre et le 2 décembre, le fabricant retire son produit de l'Allemagne de l'Ouest, de l'Australie et du Royaume-Uni – Les allemands parlent du *Contergan Skandal* - Le 29 novembre la maison étatsunienne Richardson-Merrell est avertie par le Canada du risque de phocomélie et le 5 décembre une lettre de mise en garde est postée aux médecins canadiens : le produit est contre-indiqué chez la femme enceinte et celle en âge de procréer (CA)

En décembre les ventes ont pris fin en Allemagne, et 9 mois plus tard en automne 1962, l'épidémie de phocomélie prendra fin elle aussi. Ce qui constitue un *déchallenge collectif positif*, argument de taille en pharmaco-épidémiologie

1962

Le docteur Lenz publie dans le *Lancet* ses observations de phocomélies sous thalidomide⁷⁵⁶.

Le 23 février, le magazine *Times* annonce le retrait du marché allemand alors qu'il est toujours commercialisé au Canada jusqu'en août et que la *Direction des Aliments et Drogues* canadienne ou DAD se contente d'une lettre de mise en garde. La presse canadienne dénonce la laxité du Canada et de sa réglementation en matière de sécurité médicamenteuse.

Le 27 février, des médecins dénoncent à leur tour le laxisme de l'Agence canadienne du médicament.

En mars, le toxicologue Sommers chez Distillers (RU) reproduit la phocomélie chez les petits de lapines exposées au thalidomide - Le 2 mars, la DAD (CA) retire le produit du marché - Le 10 avril la DAD émet un communiqué dans lequel elle blâme le fabricant. Le 15 avril les médias blâment sévèrement la DAD canadienne pour ne pas avoir réagi plus tôt au signaux troublants et convaincants de phocomélie.

Le 27 avril la DAD n'écarte pas la possibilité d'un retour (sic) du produit sur le marché. En avril, le ministère canadien de la Santé mande un comité pour réévaluer les procédures d'examen des nouveaux médicaments - Le 19 mai, le magazine *McLeans* note que 6 semaines après le retrait du marché, le produit traîne encore sur les tablettes de certaines pharmacies des grandes villes canadiennes.

La DAD (CA) réagit en informant Merrell et Horner que le produit est rétrogradé au statut de nouveau médicament expérimental et l'Association pharmaceutique canadienne somme ses membres de retirer avec diligence le thalidomide de toutes les officines, tandis que des inspecteurs fédéraux se rendent visiter les pharmacies des moins diligents.

En octobre, le Canada avoue n'avoir que 5 employés pour déterminer l'innocuité de 200 nouveaux produits autorisés chaque année. Ce sera le point de départ de la formation d'un Centre national de pharmacovigilance et son premier directeur sera le très dévoué Edward Napke, un ex-généraliste qui deviendra éventuellement un fidèle conseiller auprès du Centre collaborateur de l'OMS sur la pharmacovigilance à Uppsala en Suède.

1968

Chemie Grunenthal est poursuivie au pénal, forçant le promoteur à d'importants règlements hors cour avec les familles des victimes.

2012

* Le fabricant Grunenthal présente publiquement ses excuses aux victimes un demi-siècle après les faits, excuses très mal reçues par les Associations de victimes qui crient au scandale et à l'arrogance.

THE LAKE WOBEGON EFFECT : Why Most Patients Are at Below-Average – (Article) – Statistiques

Vickers AJ & Kent DM. *Ann Intern Med* 2015; 162(12): 866-7 - doi: 10.7326/M14-2767

« Most patients are at below average risk and expect to have less-than-average benefit from treatment - is a common and underappreciated phenomenon in medicine with important clinical implications, too many patients are screened, diagnosed and treated... When RRR is roughly constant across different levels of absolute risk, then **only about one third of patients benefit sufficiently from the drug** »

l'effet Lac Wobegon : Pourquoi la plupart des patients sont moins à risque que la moyenne – (Traduction libre du titre de l'article)

⁷⁵⁶ *Lancet* 1962 ; 279 (7219):45

THERAPEUTIC ADVERSE EVENT *latrovigilance*
accident thérapeutique

THERAPEUTIC EFFECT

desired / beneficial / wanted effect

effet thérapeutique / bénéfique / souhaité / recherché

THERAPEUTIC HAZARDS *Pharmacovigilance - latrovigilance*

aléas thérapeutiques

* Peut être utilisé dans plusieurs sens :

a) Ensemble des risques imprévisibles, et donc a priori inévitables, lors de la mise en œuvre d'une stratégie thérapeutique correcte - En matière de médicament, l'aléa thérapeutique fait référence aux effets indésirables inattendus pouvant survenir dans le contexte d'une prescription et d'une utilisation conformes aux recommandations en vigueur et aux données actuelles de la science; ces effets sont à notifier à un centre de pharmacovigilance

b) Effets indésirables *attendus* (i.e. bien libellés dans la monographie), assumés dans l'attente de bienfaits plus importants

c) Effets indésirables à la suite d'une *erreur* par les professionnels de santé, le fabricant ou le patient; donc évitables

THERAPEUTIC RISK *latrovigilance*

Voir THERAPEUTIC HAZARDS

THERAPEUTIC USE ADVERSE DRUG REACTION *Pharmacovigilance*

= ADR occurring after an appropriate therapeutic use⁷⁵⁷

effet indésirable médicamenteux lié à un usage thérapeutique approprié

THERAPEUTICS UNCERTAINTIES *latrovigilance*

Voir aussi THERAPEUTIC HAZARDS

aléas thérapeutiques

THIRD GENERATION MALFORMATIONS *Tératovigilance*

malformations tri-générationnelles

THIRD PARTY ADR

* from unplanned mode of exposure

effet indésirable médicamenteux (EIM) sur tierce personne

1. Transfert placentaire

« Photosensibilisation chez un nouveau-né de 3 semaines, exposé in utero à l'hydroxychloroquine (Plaquenil™), souffre de brûlures au 2^e degré sur la tête exposée 20 min au soleil. Le produit traverse le placenta, sa demi-vie d'élimination est de plusieurs jours à 2 mois chez l'adulte »⁷⁵⁸

2. Transfert mammaire

* pour tous les produits excrétés dans le lait maternel

3. Transfert cutané

* pour les produits en patches, lors de contacts cutanés prolongés

4. Transfert aérien

* chez les soignants qui préparent par exemple du laxatif à base de psyllium (Metamucil™)

THRESHOLD NNT– *NNT seuil implicite*

* Une synthèse Cochrane sur l'indication d'antibiotiques dans l'otite moyenne aigüe (OMA) de l'enfant sans écoulement (alias

⁷⁵⁷ H-CUP, op cit

⁷⁵⁸ *Prescrire* 2013 ; 33(361) : 828

otorrhée) démontre que le NNT est de 4 pour une otite bilatérale chez l'enfant de < 2 ans alors qu'il est de 20 si elle est unilatérale; après l'âge de 2 ans il est de 9 pour une OMA bilatérale et de 15 si elle est unilatérale. C'est un donc seuil de NNT ≤ 5 qui a été *implicitement choisi comme seuil* par un groupe d'experts neutres⁷⁵⁹

* Un essai bien conduit⁷⁶⁰ de l'amoxicilline comparée au placebo pour soulager les symptômes chez l'enfant (douleur, fièvres, autres à 2, 10 et 14 jours) a permis de déterminer un *NNT seuil* de 10 à 11

NNT seuil

TIME FRAME OF MAIN OUTCOME MEASUREMENTS *Mesures – Essais*

measurement intervals of primary outcomes

intervalles des mesures principales ; intervalle de la mesure des événements critiques / des critères principaux d'évaluation

TIME ON MARKET *Cycle d'un médicament - Pharmacovigilance*

âge (d'un produit); durée de commercialisation

* Les *rapports périodiques* et les *enquêtes de pharmacovigilance* de même que les analyses quantitatives menées dans une base de pharmacovigilance, doivent tenir compte de l'âge d'un produit...

Une population commence à être exposée lors du premier lancement dans un pays et non lors de la première AMM (les malades ne sont pas exposés tant que le produit n'est pas distribué et vendu) car un promoteur peut retarder le lancement en fonction d'objectifs commerciaux. Cependant certains organismes calculent l'âge depuis la première AMM dans un pays ou mondialement

TIME TO DISAPPEARANCE *Pharmacovigilance – Critère temporel d'imputabilité*

time to offset; time after dechallenge

délai de disparition

= Cet élément d'information dans une notification d'EIM est l'intervalle temporel entre la dernière prise du produit suspect et le début de *l'atténuation* (abatement)

* Par opposition à *délai d'apparition* (Time to onset; Timing)

* La *fiabilité* (reliability) du délai de disparition lorsqu'il est observé médicalement, peut être plus grande que celle du délai d'apparition raconté par un patient exposé au biais de mémorisation (*recall bias*). Il offre en effet l'avantage d'être observable en milieu médical ou hospitalier, surtout quand il s'agit d'une anomalie para-clinique exigeant un contrôle par épreuves de laboratoire (e.g. enzymes hépatiques, comptage globulaire...)

TIME TO FIRST ALLEVIATION OF SYMPTOMS *Critère d'évaluation*

durée (jusqu'au début de la résolution) des symptômes

* Critère d'efficacité d'un traitement destiné à raccourcir la durée des symptômes

TIME TO OFFSET *Pharmacovigilance – Critère temporel d'imputabilité*

Voir TIME TO DISAPPEARANCE

TIME TO ONSET *Pharmacovigilance – Critère temporel d'imputabilité*

timing

= how long it took for an ADR to occur after treatment started or after the critical dose

délai d'apparition

= intervalle entre la *dose critique* du produit suspect et l'apparition de l'événement indésirable

* on se souviendra que les délais très longs diminuent la suspicion et la déclaration des EIM, augmentant ainsi le taux de sous-notification. La brièveté du délai est un argument fort en faveur de la causalité, à condition d'être plausible biologiquement ou historiquement. La dose critique peut être :

- a) la première dose
- b) la première augmentation posologique
- c) la dernière dose quand l'EIM est un syndrome de rebond ou de sevrage

⁷⁵⁹ Rovers M. *Lancet* 2006;368:1429 Traduction libre

⁷⁶⁰ Le Saux et coll. *CMAJ* 2005 ; 172(3) : 335

d) la première dose d'un second produit suspecté d'interaction avec un premier produit

TIME TO RECHALLENGE

Pharmacovigilance – Critère temporel d'imputabilité

« The time to rechallenge of this allergic reaction was shorter than its time to onset »

délai de rechallenge / de réintroduction

« Le délai de *rechallenge* de cette réaction allergique fut plus court que son délai d'apparition »

TIME TO THINK OVER *Éthique de la recherche*

délai de réflexion

* Étape essentielle pour qu'un sujet prenne le temps de réfléchir sur sa participation à un essai clinique, qu'il lise le formulaire de consentement éclairé à tête reposée, ou le discute avec des proches plus aptes à comprendre les implications et donner des conseils impartiaux

TIME TRADE-OFF *Pharmacoeconomie*

arbitrage temporel

* forme de compromis fondé sur un échange de concessions, appliquée à la pharmacoeconomie

TIME WINDOW *Pharmacovigilance - Imputation – Critère temporel*

fenêtre temporelle

* il existe pour chaque paire 'produit suspect-effet indésirable' des limites plausibles pour le délai d'apparition et le délai de disparition

TIME-LAG BIAS *Publications*

= delayed publication of 'negative' results, compared with 'positive' results from equally well-conducted and equally large studies⁷⁶¹

biais dû au délai de publication

TIME-TO-EVENT

Statistique

* Time to event analysis of efficacy is based upon the time to first event, a time-honored approach for comparing survival curves for alternative interventions. In such analyses, events occurring subsequent to the first event are ignored or 'censored' and therefore do not contribute to the statistical analysis⁷⁶²

délai de survenue ; temps jusqu'à l'évènement

TISSUE VIGILANCE

Biovigilance

biovigilance

= surveillance de l'utilisation à des fins thérapeutiques des organes, des tissus et des cellules (Ansm), impliquant la surveillance systématique des incidents et effets indésirables depuis les donneurs de tissus / cellules jusqu'aux receveurs (UE)

TOTAL MORTALITY

Épidémiologie – Critère d'évaluation

* as Nortin Hadler has emphasized in his books, when death comes, most people won't particularly care what proximate cause is written on the death certificate, so both screening and drug evaluations with controlled studies should use this most patient-centered outcome in preventative medicine when the disease under study is a major source of mortality (frequent cancers, coronary heart disease)

mortalité globale / totale / toute cause / par toutes les causes / toutes causes confondues

⁷⁶¹ Ioannidis JPA, 2010

⁷⁶² Steven Nissen

TOXIC EFFECT

Pharmacovigilance

1. dose related ADR, from a dose that is suprathérapeutic in a given patient

effet indésirable (en dose suprathérapeutique)

* on peut ajuster la posologie vers le bas pour s'adapter à la cinétique particulière d'un patient

Toxicologie clinique

2. adverse drug reaction from a massive overdose

effet toxique

NdT : *effet toxique* peut être réservé aux surdoses franches accidentelles (erreurs) ou criminelles (suicide); ces accidents sont traités aux urgences avec l'aide des centres antipoison dont les toxicologues cliniques possèdent une expérience particulière dans leur traitement

TOXIDERMIA

Dermatovigilance

toxidermie

= manifestation cutanée indésirable déclenchée par un médicament

TOXIDROME

= a cluster of symptoms or syndrome, associated with toxic levels of a drug; poison-control centers are experienced in their diagnosis

TN : From drug toxicity syndrome

Pharmacovigilance – Sémiologie médicamenteuse – Toxicologie clinique

used by Yolande Lucire and Christopher Crotty in kinetics of psychotropic drugs :

« In subjects with abnormal CYP450 metabolism, antidepressants or their metabolites may reach toxic levels in hours or days, correlating with onset of intense dysphoria and akathisia »⁷⁶³

toxidrome

= syndrome ou grappe de symptômes, associé à des niveaux toxiques d'un médicament ou autre toxine; les centres antipoison excellent dans leur diagnostic

TRANSFUSION ASSOCIATED CIRCULATORY OVERLOAD *Hémovigilance*

surcharge volémique post-transfusionnelle

TRANSFUSION SAFETY *Hémovigilance*

sécurité transfusionnelle

TRANSFUSION TRANSMITTED ACUTE LUNG INJURY; TRALI *Hémovigilance*

syndrome de détresse respiratoire aigu post-transfusionnel

TRANSIENT AND MARGINAL BENEFIT

bénéfice marginal et passager

* à titre d'exemple, les anorexigènes dans l'obésité et autres classes pharmacologiques visant à faire maigrir

TRANSLATIONAL RESEARCH

Essais

bench-to-bedside research

* increasingly used as a misnomer for 'economically profitable'

recherche translationnelle

= recherche appliquée à la clinique (d'où le terme anglais *bedside*) inspirée par une hypothèse provenant de recherches effectuées en laboratoire (d'où l'expression anglaise *bench*), d'observations épidémiologiques, d'analyse approfondie de la

⁷⁶³ Lucire & Crotty, op. cit.

documentation médicale...

* de plus en plus utilisé pour signifier 'économiquement rentable'

TREATMENT ARM

treatment group

Essais

* The *control* and the *experimental* or *treatment* groups are both known as *arms* or *comparison groups*

groupe traité / expérimental

* par opposition au groupe *témoin* dans un essai clinique. Ces deux groupes sont dits *de comparaison*

TREATMENT DISTRIBUTION POPULATION

Pharmacoépidémiologie

population rejointe⁷⁶⁴ / exposée

TREATMENT PROVIDERS AND OUTCOME ASSESSORS

Essais

prestataires de traitement et évaluateurs des critères d'efficacité; soignants et observateurs

* lors de rupture du double insu, un biais peut survenir de la part des soignants, qui véhiculent un effet placebo ou nocebo, et de la part des observateurs, qui interprètent les critères mesurés

TREATMENT-YEAR

treatment-years *pl*

Statistique

année de traitement; année-traitement; *pluriel* années-traitement

* mesure de la durée d'exposition à un traitement. Sert de dénominateur au calcul de la densité d'incidence. Présuppose que l'effet est constant au fil du temps; ne serait pas valide pour un effet qui survient seulement après la première dose, ou durant le premier mois de traitement

TRIAL ACRONYM

Essais

clinical trial acronym

acronyme d'essai clinique

* l'utilisation d'un acronyme se trouve à anonymiser les vrais responsables de la conception, du protocole, de la surveillance, de l'exécution, de l'analyse, de la sélection des données à publier, de la conclusion, de la rédaction, de la diffusion et de la promotion. Le lecteur oublie le nom des chercheurs cliniques qui ont exécuté le protocole contre rémunération, alors que normalement ce sont eux qui devraient assumer la responsabilité du contenu des articles

* concocté par les relationnistes du marketing de l'entreprise, il véhicule – souvent trompeusement - un résultat positif, un effet bénéfique, une percée, une pilule magique

TRIAL CONTROLLERS

Essais

contrôleurs de l'essai

* c'est une des nombreuses tâches des assistants de recherche clinique dans l'industrie. Ils voient au bon déroulement et au recueil des données

TRIAL DESIGN

- *Essais*

devis (de l'essai); plan (de l'essai); design emprunt expérimental; méthodologie; conception

⁷⁶⁴ Collet & Boissel. Groupe VALIDATA. *Eur J Clin Pharmacol.* 1991; 41(4): 267

TRIAL DESIGN, CONDUCT AND REPORTING

Essais –

conception, conduite et rapport / compte-rendu des données d'essai clinique

TRIAL INTERRUPTION

– Essais – Éthique de la recherche

interruption d'essai

* manœuvre dont les promoteurs abusent, en interrompant un essai au moment où les résultats sont favorables. La seule justification est l'observation de risques à la santé dans l'un des groupes comparés

* l'essai dit Jupiter est souvent cité en exemple, cessé après 1,9 an au lieu des 4 ans prévus au protocole; cet arrêt injustifié invalide fortement les conclusions positives des rédacteurs anonymes des nombreux articles décrivant les résultats de cet essai plus que controversé et dont la validité est mise en doute

TRIAL INVESTIGATOR

Essais

clinical investigator / trialist; trialist; study physician

chercheur / expérimentateur / investigateur clinique *emprunt accepté*; responsable d'essai

N.d.T. *médecin de l'étude* est à éviter - L'Ansm ex-Affsaps accepte maintenant le terme *investigateur*

= personne qui dirige et surveille la réalisation d'un essai clinique dans un *lieu de recherche* (hôpital, clinique, cabinet). Si l'essai est multicentrique, il y a un investigateur-coordonnateur désigné par le promoteur

TRIAL OUTCOME CHANGES

Méthodologie injustifiée

* Changes of protocol pre-specified outcomes after commencement of a trial, or after termination of a trial (*post-hoc*), are an intellectually dishonest source of bias and are more frequent in trials sponsored by the study drug manufacturer

modifications des critères d'évaluation

* Les changements de critères d'évaluation pré-spécifiés dans le protocole, effectués après le début d'un essai, ou à sa fin, constituent une source de biais intellectuellement malhonnête et sont plus fréquents quand l'essai est sponsorisé par le fabricant du produit expérimenté

TRIAL OUTCOMES

1. trial results

Résultats - Essais

résultats (de l'essai / d'un essai)

2. trial outcome measures - *Essais*

critères de jugement / d'efficacité / d'évaluation / de comparaison (de l'essai / d'un essai)

N.d.T. éviter *mesure de résultats*

TRIAL PARTICIPANT

Essais

« Clinical trials routinely enroll the desperate and the misinformed »⁷⁶⁵

personne participant à la recherche; sujet de recherche; volontaire; participant

* on suggère d'éviter le terme *patient* qui évoque une situation de soins et non une situation de recherche. La même personne peut être considérée en qualité de *personne soignée* ou *personne participante* dans une discussion éthique sur ses droits⁷⁶⁶

TRIAL PROGRAMME

Essais

= series of trials designed and conducted (by a drug sponsor) to achieve registration (marketing autorisation) or answer specific questions (asked by an Agency or driven by Marketing) ; series of clinical studies designed and conducted by the sponsor of an

⁷⁶⁵ Arndt von Hippel

⁷⁶⁶ Chassany et coll. *Thérapie* 2009;64(3) :161-178

indication of a drug⁷⁶⁷

programme expérimental

TRIAL PROMOTER

Essai clinique

promoteur d'essai

= personne physique ou morale qui prend l'initiative de l'essai

* si la personne qui finance l'essai est aussi propriétaire du produit expérimenté, elle est aussi dite *commanditaire, sponsor* et se place ainsi en dangereuse situation de conflit d'intérêts

TRIAL REPORT

compte-rendu d'essai

TRIAL REPORTER

rapporteur d'essais (cliniques)

TRIAL RESULTS TRANSPARENCY

transparence des résultats des essais cliniques

"Il y a devoir moral des collectivités de rendre publiques les informations issues de la recherche clinique, à laquelle des milliers de malades ont accepté bénévolement de participer"⁷⁶⁸

TRIAL SETTING

clinical trial setting

situation expérimentale

* par opposition à *situation clinique* ou *situation de soins*, 'dans la vraie vie', en pratique courante. Par exemple le NNT rapporté en situation expérimentale est inférieur à celui attendu dans la clientèle (saine) et la clientèle (malade) d'un soignant

TRIAL SITES PERSONNEL

personnels des sites de l'essai / des centres investigateurs⁷⁶⁹

TRIAL SIZE

« Adequately sized / sufficiently large randomized trials

effectif d'essai

« Des essais randomisés d'effectif suffisant »

TRIALIST

essayiste ; expérimentateur / investigateur clinique

NdT : *investigateur* est un emprunt répandu. Ne pas confondre *essayiste* avec l'auteur d'essais en littérature

TRIALISTS' SILENCE *Déontologie - Essais*

le silence des chercheurs cliniques / médecins investigateurs / responsables d'essais

« Le médecin ne doit pas sciemment cacher les résultats négatifs d'une recherche à laquelle il a participé » propose un Collège des médecins,⁷⁷⁰ mais alors le chercheur clinique participant ne doit-il pas s'objecter à ce que le commanditaire les cachent ou les déforment ? ...

Même si c'est légal et toléré sur le terrain, dans les faits, par les Comités d'éthique de la recherche (Comités de protection des personnes, en France). Ce chercheur peut-il déontologiquement parlant accepter de collaborer à de tels essais dont la transparence est compromise ?

⁷⁶⁷ Tom Jefferson, 2012

⁷⁶⁸ Collectif Europe et Médicament

⁷⁶⁹ Alexis Clapin, p 126

⁷⁷⁰ Collège des Médecins du Québec. Code déontologie 1.3.2008, section VII, article 87

TRIGGER EVENT *Pharmacovigilance*

marker

événement traceur

= élément de surveillance permettant la détection d'un risque de survenue d'un EIM chez un patient exposé à un médicament

* par exemple, une élévation indésirable du INR - précurseur d'hémorragie - chez un patient sous warfarine; ou encore une élévation de la créatine kinase (CK) - précurseur de myopathie manifeste - chez un sujet statinisé

TRIPLE BLIND TRIAL**essai à triple insu**

= où l'évaluation des critères de jugement sont faites par un observateur externe ignorant de l'assignation des patients aux groupes de comparaison. Contribue à la validité interne par la comparabilité des évaluations entre les groupes. Par exemple un radiologue évalue la progression d'une tumeur.

TRUMP v

« In pragmatic trials, external validity and clinical relevance trump any statistical significance, even when reaching 6 digits such as in 'p<0.000 001' highlighted in the abstract »

surpasser ; l'emporter sur

« Dans les essais à visée pragmatique, la validité externe et la signification clinique *l'emporte sur* n'importe quelle signification statistique, dut-elle atteindre les 6 chiffres comme dans un 'p <0.000 001' brandi dans le résumé »

TRUNCATED TRIAL

Essais

« It is now well acknowledged – Bassler et al. *JAMA* 2012; 303 :1180 and Pocock & Hughes *Control Clin Trials* 1989; 10(suppl) : 209S - that truncated trials overestimate the reported benefits of any treatment »⁷⁷¹

* Truncated trials overestimate the reported benefits of any treatment. This overestimation is independent of prespecified rules and greater in truncated trials having fewer than 500 events⁷⁷²

essai tronqué**TYPE I ERROR**

Statistique

erreur de première espèce**TYPE II ERROR** *Statistique***erreur de deuxième espèce****UNACCOUNTED MULTIPLICITY OF OUTCOMES** *Éthique de la recherche – Essais – Méta-analyse*

« Unaccounted multiplicity and early stopping are problems... where the agendas are driven primarily by the health industry »⁷⁷³

multiplicité des critères d'évaluation ignorée / non prise en compte**UNACCOUNTED RESULTS****résultats ignorés / non-pris en compte**

* dans les méta-analyses, dans les comptes-rendus d'essais

UNAVOIDABLE ADR - *Pharmacovigilance***événement indésirable médicamenteux inévitable; EIM inévitable**

* C'est celui qui survient sans *erreur de prescription* ni *erreur médicamenteuse*, depuis la décision de prescrire jusqu'à la prise par le consommateur

UNBLINDED INVESTIGATOR – *Essais***investigateur non masqué**

⁷⁷¹ de Lorgeril et al. *RRCT* 2012 ; 7(2) : 1

⁷⁷² Bassler et al. *JAMA* 2010 : 303 : 1180

⁷⁷³ Ioannidis JPA, *Res Syn Meth* 2010 ; 1 : 169

UNBLINDED MEASURER – *Essais*
évaluateur au su (de l'assignation) / désaveuglé

UNBLINDED TRIAL *Essais* –
unblinded / open trial
essai ouvert / sans insu / au su / désaveuglé / sans aveugle calque

UNBLINDING – *Essais*
rupture d'insu; levée de l'insu / du secret de l'assignation; levée du double aveugle / de l'aveugle *calque*; désaveuglement
* geste volontaire posé lors du déroulement d'un essai clinique en réponse à un signal alarmant apparu en cours d'essai, ou survenu involontairement par laxité dans le protocole, par négligence de l'équipe de recherche

UNCERTAINTY
« Uncertainty still stands »
incertitude
« L'incertitude n'est pas levée »

UNCERTAIN
incertain
* ni prouvé ni rejeté ; inconnu ; non démontré

UNCLEAR TOXICITY PROFILE *Pharmacovigilance*
profil d'EIM graves mal cernés / incertains / mal connus
* se dit surtout d'un nouveau produit autorisé (trop rapidement) sans évaluation suffisante de son potentiel toxique

UNCOMMON ADR
Pharmacovigilance
"Unconsciousness with oseltamavir (Tamiflu®) administration [in the young]⁷⁷⁴ is *uncommon*
effet indésirable médicamenteux (EIM) peu fréquent
* survenant chez 1/100 à 1/1 000 patients exposés (1% à 0,1%)

UNDER-REPORTING COEFFICIENT IN PHARMACOVIGILANCE
Pharmacovigilance - Notification spontanée – Synthèse méthodique
« The purpose of this review was to estimate the extent of under-reporting of adverse drug reactions (ADRs) to spontaneous reporting systems and to investigate whether there are differences between different types of ADRs. Estimates of under-reporting were either extracted directly from the published study or calculated from the study data...

These were expressed as the percentage of ADRs detected from intensive data collection that were not reported to the relevant local, regional or national spontaneous reporting systems. The median under-reporting rate was calculated across all studies and within subcategories of studies using different methods or settings. The median under-reporting rate across the 37 studies was **94%** (interquartile range 82-98%)...

The median under-reporting rate was lower for 19 studies investigating specific serious/severe ADR-drug combinations but was still high at **85%**. This systematic review provides evidence of significant and widespread under-reporting of ADRs to spontaneous reporting systems including serious or severe ADRs »⁷⁷⁵

coefficient de sous-notification en pharmacovigilance
= complément du taux de notification spontanée d'un EIM - « Il est pratiquement impossible à quantifier avec précision puisque l'on ne connaît qu'exceptionnellement le nombre total de cas survenus⁷⁷⁶ » et portés à la connaissance du médecin traitant
* ainsi, si seulement 1% des myopathies statiniques de leurs clientèles sont notifiées par les prescripteurs, le coefficient est de 99%

⁷⁷⁴ http://www.jstage.jst.go.jp/article/jjpe/15/2/73/_pdf

⁷⁷⁵ Hazell & Shakir. *Drug Saf* 2006; 29(5): 385 – abstract at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16689555>

⁷⁷⁶ Bernard Bégaud

* le taux de la notification spontanée des EIM, même de ceux à forte valeur de signalement, est faible et demeure presque toujours inconnu en dehors d'une enquête *ad hoc*, tant en pharmacovigilance générale que ciblée sur une catégorie de produits, d'évènements indésirables ou de malades

* À titre d'exemple, le RCP de la bupropione (Zyban™) admet un risque de *convulsion* de 1/1 000 (probablement qu'il s'agit de 1000 consommateurs et non de mille pilules...). Or, en 5 ans la pharmacovigilance française a reçu seulement 85 déclarations de convulsions sur 930 000 patients traités (2001-2006), un taux de 1 convulsion déclarée par 10 941 personnes exposées, pour un coefficient de sous-notification de 91%...⁷⁷⁷ La même source rapporte 45 notifications de *suicidalité*, un taux de 1 par 21 000 patients; si le coefficient est aussi de 91 %, il y aurait eu 410 cas de suicidalité chez 930 000 patients, soit 1 cas de suicidalité survenu sur 2 270 patients exposés

* Au R.-U. une comparaison entre EIM observés sur le terrain et ceux notifiés aux autorités démontre une sous-notification de 98%. En France deux comparaisons suggèrent une sous-notification générale de 98% à 99,6%, même pour des EIM graves non libellés. Aux É.-U. l'intoxication digitale est sous-notifiée à hauteur de 99,6%⁷⁷⁸

UNDER-REPORTING OF ADRs IN GENERAL PRACTICE

Pharmacovigilance - Sous-notification

« It's estimated that every year in Australia around 400,000 GP visits involve a medicine-related problem. Many of these will be adverse events, yet the TGA only received 17,500 reports in 2013 », according to NPS Radar / NPS Medicine Wise

sous-notification des EIM en médecine générale

UNDER-REPORTING OF CLINICAL TRIALS

Biais de publication - Transparence

« Biased under-reporting of clinical trials kills patients and wastes money, and government regulation is needed to put a stop to it »⁷⁷⁹

« Thousands of clinical trials have not reported their results; some have not even been registered. Information on what was done and what was found in these trials could be lost forever to doctors and researchers, leading to bad treatment decisions, missed opportunities for good medicine, and trials being repeated unnecessarily on people and animals. All trials past and present should be registered, and the full methods and the results reported. We call on governments, regulators and research bodies to implement measures to achieve this »⁷⁸⁰

« Governments must come clean with their electorates: they must tell them either that they intend to continue to regard the profitability of the pharmaceutical industry – regardless of its methods - as more important than the interests of those using and paying for health services; or alternatively, that they will introduce regulations to address **current ethical and scientific misconduct**. As long as pharmaceutical companies and governments acquiesce together in **biased under-reporting of clinical trials**, neither should be trusted by the public »⁷⁸¹

sous-publication des essais cliniques

« Une réglementation gouvernementale s'impose pour mettre fin à la trompeuse sous-publication des essais cliniques, car elle tue des patients et entraîne un gaspillage financier »

UNDERCOVER AUTHOR *Rédaction*

Voir GHOSTWRITER

Une *documentation* médicale intégrale, contrairement à la *littérature* médicale (donc publiée), comprend tous les résultats de tous les essais cliniques, incluant ceux qui sont soumis aux agences du médicament mais tenus au secret et considérés propriété intellectuelle des firmes grâce à des lois infâmes qui corrompent insidieusement la médecine factuelle

⁷⁷⁷ *Rev Prescrire* 2008 ; 28(300) : 749

⁷⁷⁸ [http://www.patientsafetyinstitute.ca/fr/toolsresources/Research/commissionedResearch/postMarketingSurveillance/Documents/Post-Marketing Pharmacovigilance Final Report Fr.pdf](http://www.patientsafetyinstitute.ca/fr/toolsresources/Research/commissionedResearch/postMarketingSurveillance/Documents/Post-Marketing%20Pharmacovigilance%20Final%20Report%20Fr.pdf)

⁷⁷⁹ Ian Chalmers. Government regulation is needed to prevent biased under-reporting of clinical trials. *BMJ* 2004;329:462

⁷⁸⁰ <http://www.alltrials.net/>

⁷⁸¹ Ian Chalmers. <http://www.bmj.com/cgi/eletters/328/7455/1513-a#64551> consulté 18.3.2009

Une fois transmise à l'Agence nationale ou au fabricant, la notification sera saisie et codée dans un thésaurus comme MedDRA selon une terminologie sémantique hautement spécialisée et hiérarchisée, propre au thésaurus en question. Une perte d'information est possible lorsque le terme médical inscrit sur la fiche de notification est transféré à la base informatisée selon le répertoire des 'termes inclus' (*all included terms*). La narration n'a pas de place dans une telle base, car elle nuirait aux recherches ultérieures...

Dorsalgie et *lombalgie* sont associées au même terme préconisé : pourtant ce genre de confusion éventuelle pourrait avoir contribué à un retard de détection du syndrome lombalgique au suprofène (*suprofen flank-pain syndrome*) confondu avec l'indication *arthralgie* comprenant la *dorsalgie*. En fait ce syndrome provenait du système rénal, une microlithiase. Comme les premières victimes étaient des médecins, ils signalèrent avec empressement et autorité ce nouvel EIM et le produit fut retiré du marché dans un délai court et donc acceptable

UNEXPECTED ADR

unlabeled adverse drug reaction

Pharmacovigilance – Règlementation

= An adverse reaction, the nature or severity of which is not consistent with domestic labelling or market authorization. Or not expected from characteristics of the drug [e.g. unpredictable]⁷⁸²

effet indésirable médicamenteux inattendu / non libellé; EIM inattendu

= non libellé / décrit explicitement dans la documentation officielle domestique en vigueur, i.e. dont la *sévérité*, la *spécificité*, la *fréquence* ou l'*évolution* ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé actualisé des caractéristiques du produit mentionné

NdT : Ne pas confondre avec *imprévisible* (unpredictable) qui s'applique aux EIM, dits de type 2, non reliés aux propriétés pharmacodynamiques du produit, telles les allergies, les idiosyncrasies, les effets tératogènes ou cancérogènes ou immunitaires

UNEXPECTED BENEFICIAL DRUG REACTION

Pharmacovigilance

effet bénéfique médicamenteux inattendu

UNFAIR CHOICE OF COMPARATOR

Essais

« In Study 329, the consent form tells parents and children that the child will not be exposed to any danger or risks beyond what would be found in normal clinical practice – but the protocol for the study involved *an attempt to force titrate children* up to a dose of 300 mg of imipramine. This is double the standard dose used for adults – at least in Europe. One reasonable hypothesis as to why this might have been done was that it was *an effort to make Paxil™ look good*. Pretty grim if it was »⁷⁸³

choix inéquitable du produit de comparaison

* pour bien faire paraître un produit expérimental sponsorisé, on peut choisir un comparateur qui n'est pas le produit de référence, ou encore à posologie trop faible pour être efficace, ou trop forte afin d'induire des EIM comme dans l'exemple de l'infâme étude 329.

UNFAIR COMPARISON WITH STANDARD TREATMENT

– *Essais*

= inappropriate choice or dosage of comparison drug in face-to-face / comparative efficacy trials

« When Big Pharma does compare an established drug with their new release, they regularly use inappropriately small or infrequent doses of the established drug to make the new medicine appear more effective, so it is not surprising that many new medicines reaching the market are more toxic or less effective than what is already available »⁷⁸⁴ or simply excessively expensive and widely prescribed through hype (and bribe)

⁷⁸² <http://www.who-umc.org/graphics/25301.pdf>

⁷⁸³ David Healy 18.11.2013

⁷⁸⁴ Arndt von Hippel

UNINTENDED EFFECTS

Pharmacovigilance

* Being unintended is part of the definition of an *adverse drug effect*

effets non recherchés

* ces effets deviennent indésirables s'ils entraînent des inconvénients. Rarement ils entraînent des bénéfices

UNJUSTIFIED APPROVAL AND BELATED WITHDRAWAL: THE XIGRIS™ EXAMPLE

Exhibit A :

"Clinical research and education are just tools of the marketers. One of the more convoluted examples of research that at least in part serves marketing purposes is the story of Eli Lilly's drug Xigris™ (activated drotrecogin alfa). In November 2001, Xigris™ was approved [by FDA] to treat severe sepsis, blood-borne infections that are a common cause of death in intensive care units...

Its approval was not a sure thing. In the key clinical trial submitted to the FDA, 25% of patients taking Xigris™ died, compared with 31% of those on standard treatment. That is not a big difference – 6% – though it was statistically significant" ...⁷⁸⁵

Exhibit B :

« The PROWESS-SHOCK study was initiated in March of 2008 as a condition for continued market authorization in Europe. Eli Lilly announces in October 2011 the withdrawal of its Xigris™ product in all markets following results of the PROWESS-SHOCK study, which showed the study did not meet the primary endpoint of a statistically significant reduction in 28-day all-cause mortality in patients with septic shock »...⁷⁸⁶ - The verdict : « Withdrawn some 10 years too late... »

autorisation injustifiée et retrait trop tardif : l'exemple du Xigris™

« La drotrécogine alfa est une protéine C activée recombinante commercialisée dans le sepsis sévère, vendue au prix fort (1 900 euros/j en France). Il était grand temps de cesser la commercialisation »⁷⁸⁷, la surmortalité absolue de 2,2% à 28 jours de traitement dans l'essai dit Prowess-Shock a enfoncé le clou

* Quand un produit nouvellement autorisé est inefficace, tous ses effets indésirables et tous ses coûts sont injustifiés. Et pourtant, on ne demande jamais au promoteur de rembourser ces dépenses, aucune loi ne le permet, les assureurs publics comme privés y ont-ils même jamais pensé ? Ce produit fut commercialisé pendant 10 années et retiré du marché 10 ans trop tard

* Même si une réduction de mortalité statistiquement significative avait été démontrée, cela n'aurait pas suffi car c'est l'ampleur de la réduction absolue qu'il faut mettre en balance avec les effets indésirables et les coûts

UNLABELED ADR

Pharmacovigilance - Documentation

effet indésirable médicamenteux non libellé / non décrit

1. en réglementation d'un produit commercialisé :

= non inclus dans la dernière version de la documentation officielle, i.e. du *résumé des caractéristiques du produit* / de la *monographie* / de l'*étiquetage* / de la *mention légale* / du *libellé officiel*

2. en recherche clinique sur un produit expérimental :

= non inclus dans la *brochure investigateur*

UNLABELED INGREDIENT

Conditionnement secondaire

composant / substance / ingrédient non indiqué sur l'étiquette / le conditionnement / l'étiquetage

* Le conditionnement secondaire comprend l'emballage extérieur, non en contact direct avec le produit

⁷⁸⁵ Marcia Angell. *The Truth about...* p. 167-9

⁷⁸⁶ <https://investor.lilly.com/releasedetail2.cfm?ReleaseID=617602>

⁷⁸⁷ *Prescrire* 2011 31(338) : 909

UNMASKING OF ALLOCATION

Essai

démasquage de l'assignation / de l'allocation

* après randomisation, assignation aléatoire

UNPUBLISHED INFORMATION FROM CLINICAL TRIALS (UK)

Transparence

« The Public Account Committee in its 35th report of 2012-14 on access to clinical trial information was surprised and concerned to discover that information is routinely withheld from doctors and researchers about the methods and results of clinical trials on treatments currently prescribed in the UK. This problem has been noted for many years in the professional academic literature, with many promises given, but without adequate action being taken by government, industry or professional bodies...

This now presents a serious problem because the medicines in use today came on to the market—and were therefore researched—over the preceding decades. None of the latest proposals from regulators or industry adequately addresses the issue of access to the results of trials from previous years on the medicines in use today »⁷⁸⁸

données d'expérimentation clinique non publiées

* L'inspection générale des dépenses publiques au RU déplore fortement que des informations cruciales découlant des essais cliniques concernant des médicaments en usage courant ne soient pas transmises aux chercheurs et aux cliniciens britanniques

UNPUBLISHED NEGATIVE TRIALS

Transparence - Essais

« Currently, many trials go unpublished (particularly negative trials).⁷⁸⁹ Patients [and trial participants] must surely be informed about all clinical research, including negative results, relevant to a drug that they are going to take »⁷⁹⁰

essais négatifs non publiés

UNREPLICABLE CLINICAL RESEARCH

Essais

« A meta review looked at the 49 most-cited clinical research studies published between 1990 and 2003. Most of these were the culmination of years of careful work. Nevertheless, **more than 40 percent of them were later shown to be either totally wrong or significantly incorrect** »⁷⁹¹

* Such unreproducible research seriously plagues medical knowledge

recherche clinique non reproductible

* 40% des résultats issus des essais cliniques publiés entre 1990 et 2003 dans des revues savantes et abondamment cités, sont soit non reproductibles, soit entièrement faux. Ces recherches constituent un véritable fléau pour le savoir médical utilisé comme fondement de la pratique clinique

UNREPLICATED RESEARCH

« Half of published research cannot be replicated ... Amgen found they could reproduce just 6/53 'landmark' studies in cancer research ... Bayer managed to repeat just a quarter of 67 similarly important papers – In 2000-2010 roughly 80.000 patients took part in clinical trials based on research later refuted because of mistakes or improprieties »⁷⁹²

recherche non reproduite

UNREPORTED EFFECTS

Essais – Éthique de la recherche

= effects that can be readily obtained but are not reported in the published reports⁷⁹³

⁷⁸⁸ <http://www.parliament.uk/business/committees/committees-a-z/commons-select/public-accounts-committee/news/tamiflu-report/>

⁷⁸⁹ Velch E. *PLoS Medicine* 2005 ; 2 : e367

⁷⁹⁰ Julio Sotelo. *PLoS Medicine* 2006 ; 3(7) : e306

⁷⁹¹ Jonah Lehrer. Site http://www.wired.com/magazine/2011/12/ff_causation/4/

⁷⁹² *The Economist* 2013.10.19-25 page 13

⁷⁹³ Ioannidis JPA, 2010

* 30 to 50% of efficacy effects and 60 to 70% of adverse effects from randomized trials are *unreported*⁷⁹⁴
effets non rapportés / non présentés

UNSELECTED PATIENTS

Épidémiologie

patients tout venant

UNTOWARD REACTION

untoward effect ; adverse / noxious / undesirable / unwanted effect / reaction; bad outcome *fam*

Pharmacovigilance

« An object lesson in the diagnosis of an *untoward reaction* »

réaction / effet néfaste / défavorable / indésirable

« Une leçon de choses dans le diagnostic d'une *réaction néfaste* »

UNWANTED EFFECT

Pharmacovigilance

Voir UNTOWARD REACTION

UPPSALA MONITORING CENTER; UMC

WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring

Pharmacovigilance mondiale – OMS

= foundation created by the Swedish government with responsibility to manage all operational aspects of the WHO Programme as set out in the agreement between Sweden and WHO

« The WHO set up its international drug monitoring programme after the thalidomide disaster. Since 1978 the Programme has been carried out by the UMC in Sweden, as an independent foundation and a centre for international service and scientific research. Our priorities are the safety of patients and the safe and effective use of medicines in every part of the world...

We meet these priorities by innovative research and development, and by providing data, reference, consultative and training resources to medicines regulatory agencies, health professionals, researchers and the pharmaceutical industry all over the world »

* the Centre publishes a regular newsletter, the *Uppsala Reports*, free on line⁷⁹⁵.

« *Uppsala Reports* is the UMC's regular news bulletin for everyone concerned with the issues of pharmacovigilance. If you wish to go on the mailing list please send your details to info@who-umc.org, specifying whether you prefer the digital pdf version or the print edition »

Centre de pharmacovigilance à Uppsala; Centre collaborateur de la pharmacovigilance internationale de l'OMS

VALIDATED VALIDATED SIGNAL

Pharmacovigilance

verified signal

= has been worked up and found indeed to be real, a true risk⁷⁹⁶

signal validé / vérifié

VALUABLE

Pharmacoéconomie

valable

VARIANCE

⁷⁹⁴ Ioannidis JPA, 2010

⁷⁹⁵ <http://www.who-umc.org/dynpage.aspx?id=105825&mn1=7347&mn2=7259&mn3=7297>

⁷⁹⁶ Barton Cobert 2013, quoting EMA=adopted CIOMS definitions, at <http://www.sentrax.com/2013/10/terminology-signals-potential-signals-risks-identified-risks-and-potential-risks/>

Statistique

variance

= mesure de la dispersion des résultats autour d'un paramètre de tendance centrale (moyenne, médiane)

VENDOR-SPONSORED TRIAL

Financement des essais cliniques

sponsored RCT

« In some instances sponsors control a) trial design, b) interpretation of results, c) writing up of study results and d) publication strategies »⁷⁹⁷ - « Rhetoric in [all 13] vendor-supported trials [of donepezil (Aricept®)] was strongly positive⁷⁹⁸», which is not surprising

essai clinique financé / sponsorisé / commandité par le fabricant

VERIFICATION BIAS

work-up bias; ascertainment bias

« Occurs when patients with negative test results are not evaluated with the gold standard test »

biais de vérification

VERUM

Essais

verum

= produit (expérimental) actif, par opposition au placebo

VERY COMMON ADVERSE DRUG REACTION

Pharmacovigilance

effet indésirable médicamenteux très fréquent

= rapporté chez > 1 / 10 patients exposés

VERY RARE ADVERSE DRUG REACTION

Pharmacovigilance

effet indésirable médicamenteux très rare

= rapporté chez 1/10 000 à 1/100 000 patients exposés

VIBRATION OF EFFECTS DURING STATISTICAL ANALYSIS

Statistiques

* Means that effects can differ (they 'vibrate' over a wide possible range), dependent on how the analysis is done. It occurs when many variations can be used. Many combinations of these analysis options can be used and the result can vary accordingly⁷⁹⁹ :

a) *inclusion/exclusion* of some outcome measures

b) use of statistical *adjustments*

c) *choice* of different statistical models

d) *selection* of different definitions of outcomes

vibration des effets durant l'analyse statistique

* Ioannidis fait preuve de réserve, il aurait pu parler de manipulation des résultats en choisissant les analyses statistiques qui conviennent le mieux à prouver l'hypothèse de départ. Quand ces choix sont prédéterminés ils peuvent être justifiés, mais de les changer après avoir pris connaissance des résultats relève de la malhonnêteté intellectuelle

⁷⁹⁷ Julio Sotelo. *PLoS Medicine* 2006 ; 3(7) : e306

⁷⁹⁸ Gilstad JR & Finucane TE. *J Am Geriatr Soc* 2008;56 :1556-62

⁷⁹⁹ Ioannidis et al. *Lancet* 2014 ; 383(9912): 166 - doi:10.1016/S0140-6736(13)62227-8

VIBRATION RATIO

= the ratio of the largest vs. smallest effect on the same association approached with different analytic choices⁸⁰⁰

ratio de vibration

VICTIMS OF SERIOUS DRUG ADVERSE REACTIONS (EU)

victimes d'effets indésirables graves (UE)

« En 2014, en Europe, les *victimes d'effets indésirables graves* de médicaments continuent à éprouver les pires difficultés pour être reconnues comme telles. Il est temps de prendre conscience du caractère inacceptable de cette situation, et d'agir. Le 30.1.2014, lors de la 'Pilule d'Or 2014', *Prescrire* a organisé une conférence-débat sur les victimes d'effets indésirables...

Millie Kieve, fondatrice d'*April*, association britannique de victimes d'effets indésirables médicamenteux psychiatriques, a donné la voix aux victimes, notamment au travers de témoignages personnels...

Sophie Le Pallec, présidente d'*Amalyste*, association française de conseils et d'aide aux patients victimes des syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson (deux toxidermies bulleuse très graves presque toujours médicamenteuses) a montré comment il était en pratique presque impossible aux victimes de médicaments d'être reconnues comme telles, notamment en raison d'une législation inadaptée...

Bruno Toussaint, directeur éditorial de *Prescrire*, a souligné qu'il était important d'écouter les victimes, pour mieux soigner : 'Beaucoup de drames sont évitables en choisissant mieux les traitements... Chacun a intérêt à écouter les victimes des médicaments. Chacun a intérêt à **les connaître, à les reconnaître, à les écouter...**

Leur histoire, leur parcours, leurs témoignages, et ceux de leur entourage, sont une riche source de progrès pour mieux soigner, pour mieux choisir les traitements, pour mieux **s'informer et se former**, pour mieux régler le marché des médicaments, pour mieux gérer les ressources de l'assurance maladie, et aussi pour repenser en profondeur la prise en charge des *victimes des médicaments*, y compris en matière juridique' »⁸⁰¹

VIGI ACCESS™

OMS – UMC – Pharmacovigilance – Base mondiale des signalements

« VigiAccess™ is a new web-based application that will allow anyone to access information on reported cases of adverse events related to over 150,000 medicines and vaccines. More than 12 M cases from 128 countries are held in VigiBase® (as of April 2016), the WHO database of suspected adverse reaction reports which is maintained by the UMC (WHO / Uppsala Monitoring Center, SW)...

« This database allows you to browse and view data on suspected side-effects from various medicinal products (also known as suspected Adverse Drug Reactions ("ADRs")). All data contained herein is sourced from VigiBase®, the World Health Organization's (the "WHO") global database for ADRs, maintained by the Uppsala Monitoring Centre (the "UMC")...

The UMC is the WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring based in Uppsala, Sweden providing scientific leadership and operative support to the WHO Program for International Drug Monitoring (www.who-umc.org). The data contains reports of suspected ADRs, so called Individual Case Safety Reports (ICSRs), collected by national drug authorities in over 110 countries and span over more than 100 000 different medicinal products...

Thus, this database is only a repository of ICSR provided for VigiBase®, and shall not be considered as a systematic register of ADRs that have occurred or may occur. The volume of ICSR for a particular medicinal product may be influenced by many different factors, including but not limited to the extent of use of the product, publicity and the nature of the reactions...

No information is provided on the number of patients exposed to a particular product, and it is therefore, based on the ICSR, not possible to calculate frequency of any ADR. Moreover, collection of data is, due to e.g. differing national legislation and policies, heterogeneous between different countries. For these reasons, any interpretation of ADR data, and particularly those

⁸⁰⁰ Ioannidis JPA. *Epidemiology* 2009; 20(4): 629 - doi: 10.1097/EDE.0b013e31818131e7

⁸⁰¹ *Prescrire* 2014

based on comparisons between various medicinal products, may be misleading »⁸⁰²

Accès à Vigibase

* Vigibase™ est la banque mondiale de plus de 12 M de notifications spontanées d'EIM provenant de 128 programmes nationaux, maintenue à Uppsala en Suède sous l'égide de l'OMS

VIGIBASE®

Pharmacovigilance mondialisée

= WHO global *Individual Case Safety Reports* (ICSR) database located in the WHO *Uppsala Monitoring Centre* (UMC), Sweden

* The WHO Global ICSR Database hit 12 M cumulative reports in late 2015, all submitted by National Pharmacovigilance Centers

Vigibase®

* la productivité des centres nationaux de pharmacovigilance est évaluée par le *Uppsala Monitoring Centre* (UMC) et est exprimée par le nombre de rapports par million d'habitants.

VIOLATION OF ASSUMPTION

Statistiques

violation of basic principle / fundamental principle / elementary rule

« Violation of the basic assumptions of a test »

violation d'hypothèse (sous-jacente) / de principe (de base) / de règle (élémentaire)

« Violation des principes de base d'un test »

VIOLENCE AND SUSPECTED DRUGS : CASE-NONCASE ANALYSIS IN AN ADR DATABASE (FR)

Pharmacovigilance

* ADR reports of violent behavior were compared with reports of other ADRs in the national pharmacovigilance database (1995-2008) and linked to different suspect drug products. The proportion of exposure to different drugs between cases (reports of violence) and noncases (reports of other ADRs in the database). This case-noncase analysis⁸⁰³ found an association of reported violence with certain drug classes :

- a) dopaminergic agonists (pergolide, pramipexole, bromocriptine, piribedil)
- b) benzodiazepines (alprazolam, bromazepam)
- c) serotonergic antidepressants (but not antipsychotics or antiepileptics)

An association was also found with certain products : varenicline (Champix™), isotretinoin, interferon alpha-2b, rimonabant, benfluorex, topiramate (Eptomax™), ribavirin, efavirenz

violence et produits suspects : analyse cas-témoin dans une base de pharmacovigilance (FR)

* Une analyse de type cas-témoin a permis de décrire une association avec certaines classes et produits :

- a) agonistes dopaminergiques (prescrits comme antiparkinsoniens, RR = 19,8)
- b) benzodiazépines (RR = 5,7)
- c) antidépresseurs sérotoninergiques, inhibiteurs dits non sélectifs de la sérotonine (RR = 3,9)
- d) varénicline alias Champix® (RR = 29,2), un antitabagique qui ne devrait plus être utilisé vu son rapport bénéfice-risque défavorable
- e) topiramate (RR = 10,7) – Pourtant, la FDA a approuvé en juillet 2012 l'association fixe de phentermine et topiramate (Qsymia™) pour le contrôle du poids, une indication non fondée scientifiquement et probablement vouée à l'échec dans la lutte contre l'obésité
- f) isotrétinoïne (RR = 9,5)

VISCOELASTIC SOLUTION

Matériorvigilance - Ophthalmologie

⁸⁰² <http://www.vigiaccess.org>

⁸⁰³ Rouve N et al. *Eur J Clin Pharmacol* 2011 ; 67 : 1189

solution visco-adaptative

* utilisée en chirurgie pour exérèse de cataracte et considérée *dispositif médical*. Le contrôle de qualité est important et laissé dans les mains du fabricant. Pourtant il y a déjà eu des rapports de calcification cornéenne

WARNING BY CONSUMER WATCHDOG TO WITHDRAWAL TIMES (USA)

Règlementation (ÉU)

= Times between *Worst Pills, Best Pills* warnings and USA market withdrawals :⁸⁰⁴

- a) sibutramine (Meridia™) – 12.5 years (A weight loss pill)
- b) tegaserod (Zelnorm™) – 2.8 years
- c) gatifloxacin (Tequin™) – 3.8 years (A quinolone antibiotic)
- d) valdecoxib (Bextra™) – 2.4 years (A COX-2 NSAID)

- e) rofecoxib (Vioxx™) – 3.5 years (A COX-2 NSAID)
- f) cerivastatin (Baycol™) – 3.4 years (A statin)
- g) cisapride (Propulsid™) – 1.7 year (Voir aussi DEATH BY PRESCRIPTION by Terence Young)

- h) troglitazone (Rezulin™) – 2.2 years (An hypoglycemic drug)
- i) grepafloxacin (Raxar™) – 1.4 year (A quinolone antibiotic)
- j) bromfenac (Duract™) – 0.6 year
- k) dexfenfluramine (Redux™) – 1.3 year (An amphetaminic weight loss pill)

délais entre mise en garde citoyenne et retrait du marché (ÉU)

WARNING SIGNAL OF SERIOUS ADR

Pharmacovigilance

alert signal of serious ADR; red flag for serious ADR

signal d'alerte / annonceur d'un EIM grave

* Ainsi une auto-agressivité peut être le *signal annonceur* d'une idéation suicidaire chez un ado sous antidépresseur, la triade 'urines foncées + selles pâles + inappétence ou prurit' peut annoncer une hépatite médicamenteuse cholestatique...

WASHOUT PERIOD

Essais

1. Before inclusion

run-in period ; see that term

période de qualification

* utile avant le début d'un essai clinique, il s'agit d'une étape avant le tirage au sort chez des patients déjà sous un autre traitement, afin d'éliminer un effet résiduel

2. After last dose in-trial

washout period

période de sevrage / d'épuration / de purge

* utile après la première phase d'un protocole en *chassé croisé*, pour la même raison; aussi dans les essais N-de-1, à effectif unique; et dans les essais de bioéquivalence

WASTE AND INEFFICIENCY OF MOST BIOMEDICAL RESEARCH

« As much as 87.5 % of biomedical research may be wasteful and inefficient. So argues Dr. Michael Bracken, professor of epidemiology at Yale University School of Public Health. Waste is more than just a waste of money and resources, It can actually be harmful to people's health...

For every 100 research projects, only half lead to published findings. Of those 50, half have significant design flaws, making their results unreliable. And of those 25, half are redundant or unnecessary because of previous work. That's how you get to 12.5 percent...

⁸⁰⁴ http://www.worstpills.org/includes/page.cfm?op_id=552#table1

Blinding investigators is widely ignored in animal studies, very few studies are randomized. Animal study methodology is 40 years behind human clinical study design. The traditional 0.05 "p-value" has lost its ability to discriminate important research findings, especially when numerous comparisons are being made...

P-values are only used to determine the strength of an association. Researchers should be aware that many sources of bias are being underestimated in drawing conclusions »⁸⁰⁵

le gaspillage et l'inefficience de la plupart des recherches biomédicales

WEAK EVIDENCE

preuve / argument faible

WEAKLY PHARMACOVIGILANCE AT HEALTH CANADA

Pharmacovigilance

pharmacovigilance faiblarde à Santé Canada

* Voici un exemple de système de pharmacovigilance qui ne réagit pas à des signaux troublants :

- a) Soit qu'on n'exige pas que des experts capables de reconnaître un signal lisent les notifications à mesure qu'elles arrivent
- b) Soit que le mot d'ordre des patrons soit d'éviter un suivi auprès du notificateur pour recueillir des preuves pour ou contre le lien de causalité

* Santé Canada annonçait en 2004 qu'elle ne consacrait plus d'argent aux analyses de causalité, de quoi réjouir les fabricants.

* Vignette : Un couple canadien emmène sa petite de 6 ans aux urgences pour faire soigner un croup en février 2001; durant l'hospitalisation elle est exposée à une sédation avec du propofol et voilà qu'elle meurt. Deux experts médicaux attribuent le décès au médicament. Des journalistes d'enquête de la chaîne nationale accèdent à une version très épurée de la banque de pharmacovigilance de Santé Canada grâce à la loi sur l'accès à l'information.

* Entre 1993 et février 2001 il y avait déjà eu 2 signalements fatals où le notificateur jugeait le produit contributif :⁸⁰⁶

- a) # 119751, 13.10.1998, Propofol, 'suspecté' selon SC, 'Décès, le produit a pu contribuer' selon le notificateur
- b) # 144363, Propofol, 6.12.2001, 'suspecté' selon SC, 'Décès, le produit a pu contribuer' selon le notificateur

Sur les 44 déclarations entre 1992 et 2003, 5 rapportent un décès. Le produit fut retiré après 2003. Combien de décès auraient pu être évités si une pharmacovigilance plus rigoureuse avait mené à un retrait plus précoce?

Voir aussi WHO KILLED VANESSA ?

WELL DOCUMENTED ADR CASE REPORT

Pharmacovigilance – Notification

1. Informativité

informativeness ; completeness

= Said of a well completed report, with all data required to assess causality

* WHO/UMC considers reports with a completeness score of 80% as well-documented

notification bien documentée

= informative et pertinente à l'imputation; l'imputabilité peut être faible ou forte, selon la réponse aux questions pertinentes

2. Imputabilité

= Said of report where causality assessment, confidence in causality, is high

observation clinique d'EIM très probante / de forte imputabilité

* par exemple, une observation clinique probante par sa topographie (site d'application / de transit / de concentration / d'élimination) ou sa chronologie (préchallenge positif, délai d'apparition court, déchallenge positif, délai de disparition court, rechallenge positif) ou par l'exclusion de la comorbidité et de la comédication comme causes alternatives

⁸⁰⁵ https://nihrecord.nih.gov/newsletters/2016/07_01_2016/story3.htm

⁸⁰⁶ <cbc.ca/news/adr/database/HealthDbServlet>
<vancouver.indymedia.org/news/2004/02/109549.php>
<cbc.ca/news/adr/database/database.jsp#>

* il est éminemment regrettable que les entreprises et un nombre grandissant d'agences du médicament – incluant la canadienne - délaissent l'imputation des notifications recues, surtout quand elles ont une grande *valeur de signalement*

WHO-ART LEGACY CODES TO MedDRA CODES CONVERSION

Taxonomie médicale – Bases de pharmacovigilance

conversion des codes hérités de WHO-ART en codes MedDRA

WHO-ART TO MedDRA MAPPING

Pharmacovigilance – Terminologie – Encodage

* *mapping* is the process of establishing relationships between the terms of one vocabulary and those of another⁸⁰⁷

mise en correspondance de WHO-ART avec MedDRA

* se dit de la mise en correspondance (entre deux thésaurus) des termes utilisés pour normaliser la terminologie des EIM recueillis par les notifications spontanées, les essais cliniques et la documentation médicale. Le thésaurus *MedDRA*, soutenu par la grande industrie (ÉU, UE, JA), s'est imposé et a remplacé le vocabulaire de l'OMS (WHO-Adverse Reaction Terminology; WHO-ART) et celui de la FDA (Costart)...

On peut dire que le vocabulaire mondialisé de la pharmacovigilance a été *privatisé* lui aussi sous la supervision des grands laboratoires, car MedDRA est géré par un *fabricant d'armement stratégique* américain, Northrop Grunman (dont les armes ont servi et servent à tuer des milliers de civils) et est la propriété intellectuelle de la Fédération internationale des associations des fabricants de produits pharmaceutiques par l'entremise de la *Conférence internationale sur l'harmonisation*

WHY MOST PUBLISHED RESEARCH FINDINGS ARE FALSE – (Article)

John PA IOANNIDIS. *PLoS Med* 2005 ; 2(8): e124 - doi:10.1371/journal.pmed.0020124

<http://www.plosmedicine.org/article/info:doi/10.1371/journal.pmed.0020124>

Analyse critique

* The most-downloaded article in the history of the *Public Library of Science* and has been described by the *Boston Globe* as an instant cult classic. A landmark paper

« Most scientific studies are wrong, and they are wrong because scientists are interested in funding and careers rather than truth. John Ioannidis' report 'Why most published research findings are false' is the most cited paper in *PLOS Medicine* and has contributed to him being profiled in the *New York Times* and becoming famous »⁸⁰⁸

« 'Why Most Published Research Findings Are False', the *PLOS Medicine* article by John Ioannidis, surpassed 1 M views late April 2014, the first PLOS article – research or other – to reach this milestone. First published Aug. 30, 2005, it has continued to influence thinking and inspire debate in the field and beyond »⁸⁰⁹

« There has been something of a crisis in science. It has become apparent that an alarming number of published results cannot be reproduced by other people. That is what caused John Ioannidis to write his now famous paper »⁸¹⁰

Pourquoi la plupart des résultats scientifiques sont faux - (Traduction libre du titre de l'article)

* L'article le plus téléchargé de *PLoS Medicine* depuis sa création, un classique du genre, un véritable article phare, ayant atteint 1 M de téléchargements en avril 2014

* L'auteur conclut que si la majorité des résultats publiés dans les revues scientifiques (biomédicales) sont faux c'est que les chercheurs sont plus motivés par le financement et le succès professionnel que par la recherche de la vérité. Ce que les industries de santé exploitent à fond

WITHDRAWAL SYNDROME

Pharmacovigilance

⁸⁰⁷ http://www.willpowerinfo.co.uk/glossary.htm#controlled_vocabulary

⁸⁰⁸ Richard Smith. <http://blogs.bmj.com/bmj/2013/09/09/richard-smith-time-for-science-to-be-about-truth-rather-than-careers/>

⁸⁰⁹ Erica Kritsberg. <http://blogs.plos.org/speakingofmedicine/>

⁸¹⁰ David Colquhoun.

withdrawal effect

* in opposition to REBOUND EFFECT; see that entry

syndrome / effet de sevrage

* On dit aussi *syndrome de manque* quand il s'agit d'opiacé, d'alcool, de nicotine, de drogue illicite

= syndrome indésirable occasionné par la cessation de la prise régulière d'un médicament, différent de la récurrence de l'indication (i.e. le trouble initial justifiant l'ordonnance). On en voit surtout en psychopharmacothérapie

« Il y a un prix à payer pour les psychotropes et les antidépresseurs quand on les cesse : c'est comme l'emprunt d'argent à des prêteurs usuraires, **quand cesse le prêt, on paye de forts intérêts** »

« Nausées, insomnie, rêves terrifiants, tremblements, sensation de froid, étourdissements, douleurs thoraciques, palpitations cardiaques, crises de larmes », ⁸¹¹ ainsi témoignait une victime du sevrage à un antidépresseur. D'autres victimes rapportèrent 'une sensation d'électricité dans la tête' (*electric head*), ressentie comme inquiétante et invalidante par les patients ⁸¹²

WITHDRAWALS FROM THE MARKET : INTERNATIONAL DISCREPANCIES

Pharmacovigilance

« In 2013 the French health products agency (ANSM) announced the market withdrawal of Diane 35™ (ethinylestradiol + cyproterone) authorised for treatment of acne in women », also widely prescribed [off-label] as contraceptive » ⁸¹³ - So why did not other countries follow suit ?

divergences internationales dans les retraits du marché

* Si un produit est plus dangereux que bénéfique dans un pays développé, il l'est également dans les autres pays développés : l'incohérence dans les retraits du marché à l'échelle mondiale est fréquente et demeure suspecte

WITHHOLDING OF DRUG SAFETY INFORMATION

Pharmacovigilance

rétenion d'information de pharmacovigilance / sur la sécurité médicamenteuse

* ces entreprises qui se taisent sur les effets indésirables mortels de leurs produits pratiquent la dissimulation

WITNESS TO INFORMED CONSENT

Éthique de la recherche

témoin au consentement éclairé

= témoin assistant à

a) la signature d'un consentement *dit* éclairé mais qui ne l'est pratiquement jamais, ou encore à

b) la présentation de l'étude à la personne sollicitée *et* à la signature du consentement.

Idéalement, ce témoin attesterait que le patient a bien compris le protocole et ses conséquences, mais cela n'est pas requis

WOMEN AND PHARMACOVIGILANCE

Déni des EIM

« Pharmaceutical harms could be considered a structural form of violence against women alongside domestic violence and sexual assault. Women are specifically targeted with advertising for SSRI anti-depressants marketed as several different medications (that are not outwardly identified as SSRI's) for common issues such as premenstrual discomfort and hot flashes...

Certain birth control products, hormone replacement therapy drugs, medications to prevent osteoporosis, and other medications are encouraged for widespread, routine use while the FDA's post-marketing surveillance system (MedWatch) is *failing*. Risks of harm are therefore *downplayed* and patient reports of harms are often met with skepticism...

The life-injuries resulting from cavalier prescribing practices, and especially the systemic *denial* and *trivialization* of harms, have a deleterious effect on women, and reinforce the overall oppression of women in society » ⁸¹⁴

les femmes et la pharmacovigilance

⁸¹¹ <http://www.centpapiers.com/temoignage-paxil-le-sevrage/70951>

⁸¹² *Prescrire*. 2004 ;24(253) :621

⁸¹³ *Prescrire in English* 2013 ; 22(139) : 151

⁸¹⁴ Laurie Oakley at http://davidhealy.org/pharmaceutical-rape-discrimination/?utm_source=feedburner&utm_medium=email&utm_campaign=Feed%3A+DrDavidHealy+%28Dr.+David+Healy%29

* on se rappellera Marc Girard et son livre *La brutalisation du corps féminin dans la médecine moderne* :

« Considérons cent femmes tirées au sort. Toutes auront été confrontées à une forme ou une autre d'une médicalisation spécifiquement liée à leur sexe : vaccins (rubéole...), hormones pour un oui ou un non, traitement de la ménopause, dispositifs contraceptifs, aide à la procréation, cicatrices d'épisiotomie ou de césarienne, hystérectomie, mammographie, etc...

Quoi d'équivalent chez l'homme ? Passant la médicalisation du corps féminin au crible de *la médecine fondée sur les preuves* (en se concentrant sur l'obstétrique, la contraception et la mammographie), Marc Girard montre que cette débauche d'activisme est aussi inutile que nuisible. Puis, il s'interroge en freudien sur l'inconscient de l'obsession médicale pour les présumées fragilités du féminin...

Des travaux d'historiens lui permettent de repérer une continuité millénaire de répulsion médicale à l'endroit des femmes, dont les effets vont brutalement s'aggraver à la fin du XVI^e siècle, quand la médecine va croiser une autre tradition féroce ment misogyne : celle du catholicisme...

Du même coup, c'est un présupposé majeur de tous les féminismes qui risque de s'effondrer : en basant leur 'émancipation' sur une médicalisation (la pilule, notamment) qui s'est constituée dans l'horreur de leur corps, les femmes ne se sont-elles pas contentées de changer d'opresseur ? »⁸¹⁵

WORRYING SIGNAL

Pharmacovigilance

signal préoccupant

« L'AMM a été accordée malgré des *signaux préoccupants* de toxicité hépatique et cardiaque »⁸¹⁶

YEARS LIVED WITH DISABILITY ; YLD

Épidémiologie

années vécues avec une incapacité

YEARS OF LIFE LOST ; YLL

Épidémiologie

années de vie perdues

YELLOW CARD REPORTING FORM (UK)

Pharmacovigilance

* Reporting card color of the first national pharmacovigilance program ever, in the UK. In Australia they name it *blue card*.

Nowadays most ADR spontaneous reports are filed on line but the names are still used

fiche jaune de notification / de déclaration / de signalement

* La couleur est celle de la fiche de notification spontanée du premier programme national de pharmacovigilance au monde, mis sur pied en Angleterre dans la vague du remous découlant de la catastrophe du thalidomide (et sans aucune connotation raciale). Elle est aussi utilisée par d'autres instances, telle le Centre de pharmacovigilance de Toulouse (FR)

YELLOW CARD SCHEME (UK)

Pharmacovigilance

= British national system for spontaneous ADR reporting, equivalent to *MedWatch* in the USA ; by extension, National Pharmacovigilance Program

« All medicines can cause side effects. Some **may not yet be known** so that's why it's important for people to report to the *Yellow Card Scheme*. Many side effects are mild, but some can be serious and even life-threatening. Others appear after taking a medicine for a long time or even after stopping a medicine. It is important for people to report as these are used to identify side effects and other problems which might *not have been known* about before...

If a *new* side effect is found, the MHRA will review the way that the medicine can be used, and the warnings that are given to

⁸¹⁵ <http://www.rolandsimion.org/spip.php?article273>

⁸¹⁶ *Prescrire* 2006 ; 26(271) : 244

people taking it to minimise risk and maximise benefit to the patient »⁸¹⁷

système de la carte jaune (RU) ; programme national de pharmacovigilance / de notification spontanée

* Noter que les autorités britanniques insistent – avec raison - sur le fait que ce sont les EIM *inattendus* – non encore connus et bien libellés – qui méritent d’être signalés

⁸¹⁷ <https://yellowcard.mhra.gov.uk/>