

**aa ANNEXE : AUTORISATIONS ET USAGES INAPPROPRIÉS aa**

**[ Inappropriate Approvals and Uses Appendix ]**

**Ici on discute des demandes d'AMM refusées ou inappropriées ;  
des retraits du marché ou d'indications, opportuns ou tardifs ;  
des alertes ignorées ; des demi-mesures impuissantes  
et des usages inappropriés libellés ou hors AMM**

**Here we discuss denied or inappropriate marketing approvals ;  
timely or delayed marketing or indication withdrawals ;  
disregarded alerts ; powerless half-measures ;  
and inappropriate labeled or off-label uses**

**Mise à jour**

**31.12.2019**

**< 137 entrées >**

**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

**ACCELERATED APPROVAL : COMMENTS FROM AUSTRALIA (AU) *Médicaments mortels – La vitesse tue***

« The approval of new drugs is a controversial process. Even the FDA, one of the largest regulatory agencies, sometimes makes mistakes, often related to its 'fast-track' options, which aim to quickly approve new drugs for serious illnesses. Approval can be made too early for drugs with limited data or data reliant on biochemical surrogate markers... There is less chance of identifying ADRs before marketing for drugs that undergo fast-track approval...

a) One of the most widely known cases in Australia was *rofecoxib*, which was withdrawn because of serious cardiovascular adverse events. Despite a senior medical officer of the FDA noting a 3 fold increase in cardiovascular problems, the FDA gave *rofecoxib* priority status. Millions of people took the drug and worldwide sales totalled US\$2.5 billion in 2003 alone. However, within months of the approval, a trial reported a doubling of heart attacks and strokes...

In the USA, it was estimated that an excess of up to **139 000** people suffered a heart attack or stroke, and up to 40% of those died (**55 600**) before rofecoxib was recalled...

b) *Ponatinib* is a drug for chronic myeloid leukaemia that was assessed via the FDA's accelerated-approval pathway. This aims to expedite registration to address an 'unmet medical need', that is 'providing a therapy where none exists or providing a therapy which may be potentially better than available therapy'. *Ponatinib* approval was based on data from a single phase II study of 449 patients with a median follow-up of 10 months...

This study had only historical controls and was unblinded. With such minimal data one would expect robustly demonstrated outcomes to justify approval. In fact no patient-relevant outcomes such as overall survival or quality of life were used. Efficacy was accepted on non-blinded, non-randomised comparative data about the surrogate outcome of major cytogenetic response...

*Ponatinib* was subsequently *removed* from the US market because nearly half the patients had adverse vascular effects, such as venous thromboembolism, at three years...

c) *Dabigatran* has been associated with severe *bleeding* and it has emerged that the manufacturer *withheld* some information

about how to use the drug safely and the FDA ignored advice from a majority of its advisory committee. This resulted in the approval of doses (150 mg twice daily) that were *too high* for some patients...

d) *Sofosbuvir* causes serious bradycardia and **deaths** when used with amiodarone, dimethyl fumarate and the risk of progressive multifocal leukoencephalopathy, and troglitazone causing acute liver failure, the need for transplants, and **94 deaths**...

e) Priority review status has also been given to drugs that treat non-life-threatening diseases, for example *alosetron* for irritable bowel syndrome in 1999. This drug caused at least **4 fatalities** and severe ADR requiring surgery. It was withdrawn in 2000, within a year of its launch »<sup>1</sup>

#### **autorisation accélérée : commentaires depuis l’Australie**

\* La vitesse d’autorisation tue, les exemples sont maintenant accablants. **Les patients exposés** à des produits mis sur le marché récemment – 2 à 7 ans selon les cas et notamment par une procédure accélérée - **servent en quelque sorte de cobayes**...

#### **SLEEPING PILLS AS A CLASS**

« No sleeping drug has yet to be shown more effective than placebos for improving the quality of life and daytime functioning » according to NICE (UK) »<sup>2</sup>

#### **la classe des somnifères**

« L’efficacité de ces médicaments sur le sommeil est faible. Les dernières études démontrent qu’une personne sur 13 prenant un somnifère ressentirait un effet positif. Ce n’est pas un bon ratio. Normalement, on aimerait qu’il soit de 4 ». À l’inverse, une personne sur 6 qui prend ces molécules subit des effets indésirables<sup>3</sup> »

\* Traduisons : le NNT de 13 est inadéquat, on souhaiterait qu’il soit de 4. Et le NNH est de 6.

\* Déplorons : la prescription quasi systématique à l’hôpital surtout en gériatrie, les ordonnances systématiquement renouvelables, les ordonnances pour plus de 7 jours, la banalisation qu’en font les prescripteurs qui expliquent rarement les effets indésirables et le grand risque de dépendance de produits qui deviennent inefficaces au long cours et ne conservant que l’effet placebo

#### **ACCELERATED APPROVAL : LESS SAFE DRUGS (USA)**

« In 1992, Congress enacted the *Prescription Drug User Fee Act* (PDUFA), which authorized the FDA to collect *user fees* from pharmaceutical manufacturers. PDUFA allowed the FDA to hire more scientists and further expedite the review of drug applications...

PDUFA also set formal deadlines of 6 months for priority applications and 12 months for standard applications (shortened to 10 months in 2002). The user fees were *restricted to the approval* of products; it was not until 2007 that the FDA had the authority to allocate them to postapproval drug-safety activities »<sup>4</sup> - « The Act led to a decrease in median drug review times, from 33.6 months in 1979–1986 to 16.1 months in 1997–2002<sup>5</sup> »

« Subpart E reduced the average clinical development time from 8.9 to 6.2 years, whereas drugs benefiting from accelerated approval averaged just 4.2 years. NDA review times have also decreased dramatically, from more than 30 months in the 1980s to 14.5 months by 1997 and to 9.9 months for applications received in 2011 »<sup>6</sup>

« In an era (2017) of constrained resources at both the state and federal levels, accelerated approval of expensive drugs leads to reduced resources available for other health care services that are already supported by strong clinical evidence. We believe that changes to the accelerated-approval process are required in order to ensure that it continues to benefit society<sup>7</sup> »

« Take the controversy surrounding a drug for Duchenne muscular dystrophy. Studies did not show a clear benefit to the drug and an FDA advisory committee voted against approving it, but patient advocacy groups pushed for the drug. After much infighting, the drug was granted accelerated approval this fall (2016) by the agency's top drug-review official, and Commissioner Califf allowed the decision to stand<sup>8</sup> »

---

<sup>1</sup> <http://www.australianprescriber.com/magazine/39/1/2/3>

<sup>2</sup> Trudy Lieberman, 2005, from Rednova News, 2004

<sup>3</sup> Carla Tannenbaum, Montréal, 2019, communication

<sup>4</sup> Darrow et al.

<sup>5</sup> Lexchin J. <http://cmajopen.ca/content/6/4/E471.full>

<sup>6</sup> Darrow et al.

<sup>7</sup> <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp1700446>

<sup>8</sup> [https://www.washingtonpost.com/news/to-your-health/wp/2016/12/29/the-head-of-the-fda-defends-the-importance-of-drug-effectiveness/?utm\\_term=.81938fe04b12](https://www.washingtonpost.com/news/to-your-health/wp/2016/12/29/the-head-of-the-fda-defends-the-importance-of-drug-effectiveness/?utm_term=.81938fe04b12)

« The 21st Century Cures Act (USA, 2016) will make newly approved drugs and medical devices **less safe and effective**, increase the cost of medical products, and discourage innovation in biomedical research. Long-term value to the public's health is being sacrificed to the short-term goals of faster FDA approvals for drugs and medical devices...

Many of the provisions appear to be favorable to the pharmaceutical, biotechnology, and medical device industries, while not providing benefits to patients. This year (2015), the FDA has **approved 89%** of applications for new drug uses, according to Forbes...

If this data is any indication, the agency is, in fact, just the opposite of a bottleneck. When observing just how infrequently the FDA has recently rejected drug applications, notes Forbes author Matthew Herper, "the FDA is basically providing a rubber stamp"»<sup>9</sup>

« After approval, many prescription medications that patients rely on subsequently receive new black-box warnings or are withdrawn from the market because of safety concerns. We examined whether the frequency of these safety problems has increased since 1992, when the *Prescription Drug User Fee Act*, legislation designed to accelerate the drug approval process at the FDA, was passed...

We found that drugs approved after the act's passage were more likely to receive a new black-box warning or be withdrawn than drugs approved before its passage : (26.7% versus 21.2%) at up to 16 years of follow-up). Our findings suggest the need for reforms to reduce patients' exposure to unsafe drugs, such as a statement or symbol in the labeling, medication guides for patients, and marketing materials indicating that a drug was approved only recently »<sup>10</sup>

#### **autorisation accélérée : médicaments moins sécuritaires (É-U)**

\* On peut dire que *La vitesse tue* car plusieurs produits commercialisés prématurément se sont avérés capables de tuer des patients ou de les rendre très malades, sans que ce risque, fut-il rare, soit compensé par un service médical rendu substantiel et par une balance bienfaits-méfais favorable; ils ont alors été l'objet de mises en garde sévères, de restrictions d'emploi voire de retraits du marché...

Il serait de mise en Amérique du Nord d'accompagner la monographie, la notice aux patients et toute publicité des nouveaux produits, surtout quand ils ont bénéficié d'une AMM accélérée, d'un avertissement de commercialisation récente et de toxicité incertaine, pour encourager la prudence dans l'indication et la surveillance des effets indésirables; en UE la dénomination des produits sous surveillance renforcée ou particulière est suivie d'un triangle noir inversé « ▼ » ▼

#### **ACCELERATED APPROVALS : LESS SAFE DRUGS (CA)**

« Canada has developed a fast-track process and a recent analysis<sup>11</sup> found that safety warnings are significantly more likely after this process than they are with drugs approved through the usual regulatory process. Between 1998 and 2013, 27 drugs were approved on limited data and 11 (41%) subsequently received a safety warning or were withdrawn because of safety concerns... In the same period there were warnings or withdrawals for 50 (19%) of the 265 drugs approved after a standard evaluation »<sup>12</sup>

#### **autorisations accélérées : médicaments moins sécuritaires (CA)**

#### **ALIPOGENE TIPARVOVEC (Glybera) Médicament orphelin trop cher – Thérapie génique**

##### **alipogène tiparvec**

\* L'Agence européenne du médicament (EMA) recommande en juillet 2012 l'approbation d'une thérapie génique. Si la Commission Européenne suit cet avis, ce qu'elle fait généralement, il s'agira de la première thérapie génique autorisée dans le monde occidental<sup>13</sup>. La Commission européenne délivre en novembre 2012 une AMM valide dans toute l'Union européenne pour Glybera™ (de la maison uniQure, Pays-Bas), un traitement pour les patients souffrant d'une rarissime déficience génétique en lipoprotéine lipase exposant à des crises de pancréatites aiguës.

La maladie est dite 'ultra orpheline' et le prix de lancement de un million pour une injection le rend inabordable et les investisseurs abandonnent la commercialisation car trop peu de patients dans le monde souffrent de cette maladie et aucun patient ne pourra – et aucun assureur ne voudra – payer. Le produit fut découvert à l'Université de Colombie-Britannique (CA) par Hayden et Kastelein et ils ne sont pas responsables de la mort du produit efficace à 100%.<sup>14</sup>

<sup>9</sup> <http://healthaffairs.org/blog/2015/09/24/the-21st-century-cures-act-more-homework-to-do/>

<sup>10</sup> Frank et al. *Health Aff* 2014 ; 33(8): 1453 - doi: 10.1377/hlthaff.2014.0122

<sup>11</sup> Lexchin J. *J Clin Pharmacol* 2015; 79: 847 - <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.12552>

<sup>12</sup> <http://www.australianprescriber.com/magazine/39/1/2/3>

<sup>13</sup> <http://www.psychomedia.qc.ca/therapie-genique/2012-07-22/vers-une-premiere-autorisation-en-europe>

<sup>14</sup> Kelly Crowe, 2018 - <https://newsinteractives.cbc.ca/longform/glybera>

### **AMILTRINE** *Retrait de pharmacovigilance*

« Peripheral neuropathy NNH decreased from infinite during premarketing and to 12 in post-marketing<sup>15</sup> » - Withdrawn by EMA  
**amiltrine**

### **AMINEPTINE (Survector)** *Retrait de pharmacovigilance*

#### **amineptine**

En France : AMM en 1978 ; restrictions en 1994 ; retrait en 1999 pour dépendance et hépatotoxicité

### **ANTIDEPRESSANTS IN PREGNANCY : BEWARE (QC)** *Tératovigilance*

« When looking at the specific types of antidepressant used during the first trimester :

a) citalopram was increasing the risk of major congenital malformations (adjusted OR = 1.36), of musculoskeletal defects (aOR 1.92), and craniosynostosis (aOR 3.95); SSRI, SNRI and amitriptyline (a tricyclic) increased the risk of certain organ-specific defects:

b) paroxetine increased the risk of cardiac defects (aOR 1.45) and ventricular/atrial septal defects (aOR 1.39);

c) tricyclics were associated with eye, ear, face and neck defects (aOR 2.45), and digestive defects (aOR 2.55);

d) venlafaxine was associated with respiratory defects (aOR 2.17)<sup>16</sup> »

#### **attention aux antidépresseurs durant la grossesse**

\* Cette enquête de tératovigilance, par cohorte longitudinale prospective dans une base administrative, révèle un signal important sur le potentiel tératogène des antidépresseurs au premier trimestre de la grossesse, exprimé en risques relatifs - « Les antidépresseurs continuent à être prescrits en cours de grossesse malgré leurs risques, avec des arguments peu documentés, voire fallacieux<sup>17</sup> »

### **ANTIEMETICS IN PREGNANCY** *Usage gravidique à écarter*

#### **antiémétiques dans la grossesse**

\* Dompéridone, métopimazine, alizapride, dropéridol, halopéridol sont déconseillés par Prescrire<sup>18</sup>. Le métoclopramide (Maxeran) n'est pas autorisé au CA dans cette indication

### **ASPIRIN IN CARDIOVASCULAR PREVENTION** *Signal d'effet rebond*

#### **aspirine en prévention cardiovasculaire**

\* les patients qui cessent de prendre de l'aspirine (81 mg ou plus *die*) en prévention cardiovasculaire secondaire seraient sujets à une augmentation du risque d'événement cardiovasculaires dès la cessation, ce qui plaide en faveur d'un lien de causalité, mais cette enquête suédoise souligne les faiblesses propres aux études observationnelles sur données sanitaires administratives<sup>19</sup>...

Cet *effet rebond* est de +2,8 par 100 patients-année, d'où un NNH annualisé de 36. Advenant confirmation il conviendrait d'ajouter ce risque à la liste des EIM qui incluent un risque d'hémorragie majeure et d'anémie, et à la *contrainte* d'attendre cinq jours avant chirurgie majeure car la demi-vie de l'effet antiagrégant correspond à celle des plaquettes.

\* L'usage en prévention primaire est maintenant déconseillé pour cause d'inefficacité.

### **ASPIRIN IN LONG TERM CARE UNITS (LTCU)** *Acharnement préventif*

aspirin in long term care institutions (LTCl)

#### **l'aspirine dans les unités de soins de longue durée (USLD)**

« Il n'y a guère de place pour l'aspirine en prévention CV *primaire* en USLD (ni ailleurs) – en dosage dit de bébé et vendue en comprimés de 81 mg pour justifier un prix plus élevé que celui de l'aspirine ordinaire plus fortement dosée. En particulier chez les femmes, majoritaires dans ce milieu. Même chez les diabétiques.<sup>20</sup>

L'ASA-thérapie (prononcer *azathérapie*) comporte, toutes doses confondues, un risque d'hémorragies microscopiques quotidiennes du système digestif, pouvant contribuer à une anémie chronique, quand il ne s'agit pas d'une rare hémorragie gastrique ou intestinale, voire cérébrale. Le très faible risque de causer une hémorragie extra-crânienne est à peine moins grand

<sup>15</sup> Mendes et al. <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14740338.2016.1217989>

<sup>16</sup> Bérard et al. *BMJ Open* 2017 ; 7(1) at <http://bmjopen.bmj.com/content/7/1/e013372>

<sup>17</sup> <http://lucperino.com/526/depakine-et-les-generations-futures.html>

<sup>18</sup> 2019 ; 39(432) : 759

<sup>19</sup> Sundstrom et al. *Circulation* 2017 sept.

<sup>20</sup> Belch et al. *Br Med J*, 2008; 337 :1840-50

que le trop faible effet protecteur d'une ASA-thérapie contre les accidents vasculaires, selon une méta-analyse parue en 2009.<sup>21</sup>

De sorte qu'en prévention primaire, l'indication demeure non fondée.<sup>22</sup> Ce médicament de synthèse peut faire augmenter les risques de saignements digestifs et d'accident vasculaire cérébral hémorragique. Pour ces raisons, même la *Société canadienne de cardiologie*<sup>23</sup> déconseille depuis juin 2011 l'usage de l'aspirine en prévention primaire, même aux personnes atteintes de diabète »<sup>24</sup>

## **ASPIRIN IN PEDIATRICS**

### **aspirine en pédiatrie**

\* retrait d'indication et de formulation à cause de rarissimes syndromes de Reyes (atteintes cérébrales et hépatiques)  
Entrée de l'ASA en médecine en 1899. Sortie du marché des ASA pédiatriques en 1986, un délai de 87 ans. Le retrait de cette indication n'était pas impératif. Il fut fait à l'initiative des É.-U.. Le remplacement par l'acétaminophène / paracétamol comporte lui même un risque hépatique en surdosage ; les deux médicaments entraînant un risque vital en intoxication accidentelle. Et quant aux AINS, on connaît la pléthore de leurs EIM. L'aspirine est analgésique, antipyrétique et anti-inflammatoire.

## **ASPIRIN IN PRIMARY PREVENTION**

### *Pharmaco-prévention futile, voire nuisible*

« Once-daily, low-dose aspirin did not significantly reduce the risk of the composite outcome of CV death, nonfatal stroke, and nonfatal myocardial infarction among 14 464 Japanese patients 60-85 years with atherosclerotic risk factors (dyslipidemia, hypertension, diabetes) »<sup>25</sup>

« The FDA has reviewed the available data and does not believe the evidence (available in 2014) supports the general use of *aspirin* for *primary prevention* of a heart attack or stroke. In fact, there are serious risks associated with the use of aspirin, including increased risk of bleeding in the stomach and brain, in situations where the benefit of aspirin for primary prevention has not been established »<sup>26</sup>

« There is no evidence that aspirin is effective for the *primary prevention* of CV events, although it may change the way that they present. Indeed, there is no evidence that long-term aspirin should be given to patients even with known CV disease »<sup>27</sup>

« A new meta-analysis (2012) of many studies has found that aspirin, taken daily or every other day in low doses for *primary prevention* of CV death in patients without existing CV disease, was not effective in these patients in reducing CV death or death from cancer...

The NNT to prevent 1 nonfatal heart attack over the 6 years of the study was 162 [ or 972 patient-years ]. The NNT to prevent 1 cancer death over 6 years was 247 [ or 2482 patient-years ]. However, aspirin caused at least 1 nontrivial bleeding event for every 73 persons treated over the same 6 years of treatment [ annual NNH = 438 ]...

The authors concluded that despite important reductions in nonfatal heart attacks, aspirin prophylaxis in people without prior CV disease does not lead to reductions in either CV death or cancer mortality »<sup>28</sup>...

« During a mean follow-up of 6.0 years involving over 100 000 participants, aspirin treatment reduced total CVD events by 10% (OR, 0.90; NNH 120), driven primarily by reduction in nonfatal MI (OR, 0.80; 95% CI, 0.67-0.96; NNH 162). There was no significant reduction in CVD death (OR, 0.99) or cancer mortality (OR, 0.93), and there was increased risk of nontrivial bleeding events (OR, 1.31; NNH 73) »<sup>29</sup>

### **l'aspirine en prévention primaire**

<sup>21</sup> Baigent C et al.. *Lancet* 2009;373(9678):1849

<sup>22</sup> Algra A, Greving JP. *Lancet* 2009 (30 mai);373:1821-2

<sup>23</sup> SCC. *Canadian Journal of Cardiology* 2011;27(3) : Suppl. S1-S59

<sup>24</sup> <http://pharmacritique.20minutes-blogs.fr/archive/2011/08/23/la-pharmaco-prevention-dans-les-unites-de-soins-de-longue-du.html>

<sup>25</sup> Ikeda et al. *JAMA* 2014; 312(23): 2510 - doi:10.1001/jama.2014.15690

<sup>26</sup> <http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/ucm390574.htm>, 2.5.2014

<sup>27</sup> Cleland JGF. *European Heart Journal* 1.8.2013 - doi:10.1093/eurheartj/ehz287

<sup>28</sup> *Worst Pills Best Pills Newsletter*, May, 2012 quoting Seshasai et al, 2012

<sup>29</sup> Seshasai et al. *Arch Intern Med* 2012; 172(3): 209 - doi:10.1001/archinternmed.2011.628

### **ASTEMIZOLE (Hismanal) Retrait du marché pour interactions**

#### **astémizole**

\* antihistaminique H1 retiré à cause d'interactions médicamenteuses cardiotoxiques (torsades de pointe) potentiellement d'évolution **fatale**

AMM en 1988 (USA). Sortie du marché en 1999 (USA) – Délai de 11 ans aux É.-U.

### **ATALUREN (Translarna)**

\* Black listed by *Prescrire Int* in Duchenne muscular dystrophy<sup>30, 31</sup>

#### **ataluren**

### **AUTOLOGOUS BONE MARROW TRANSPLANT (ABMT) IN BREAST CANCER Retrait d'indication – Traitement mortel – Amm conditionnelle**

« Conditional approval is a bad idea that will waste a lot of money and hurt patients. ABMT was developed in the 1980s and was used on at least 41,000 women with *metastatic breast cancer*. Oncologists, transplanters, and the press embraced the treatment enthusiastically on the basis of a single study comparing it to historical controls... It took more than a decade to accumulate enough patients in randomized controlled trials (RCTs), which showed in 1999 that ABMT was worse than standard chemotherapy—it killed about 10 % of patients. Insurers paid more than \$3,4 G over the course of the decade for a treatment that actively harmed patients in this indication<sup>32</sup> »

#### **greffe autologue de moelle osseuse dans le cancer du sein**

\* le cancer du sein métastasié était une indication inappropriée approuvée conditionnellement, il a fallu attendre plus d'une décennie pour s'apercevoir qu'elle tuait environ 10% des patients, et elle coûta plus de 3.4 G \$ US

### **AVOIDING NEW DRUGS**

« In general, it's a good idea to be wary of *new drugs*. We would even go so far as to advise **avoiding** them unless there is no good alternative. Most serious problems with *new drugs* emerge within 5 years of FDA approval, so it might be wise to stick with drugs that have been around for at least 5 years rather than going with a new one. With drugs, it's dangerous to assume that newer means better. You should be skeptical of the claim that newer drugs must be better drugs<sup>33</sup> »

\* Sidney Wolfe' team, the most respected FDA watchdog for American consumers, recommends *waiting 5 years* after the launch of a new product or indication ; half of the black box warnings occur after 7 years of marketing and half of the market withdrawals occur after 2 years, so a rule of thumb of 5 years seems a sensible compromise

#### **l'évitement des nouveaux médicaments**

\* *Autorisation* ne veut pas dire automatiquement *usage*. Par prudence on adoptera la règle empirique des 5 ans proposée par Sidney Wolfe. 'Tout nouveau tout beau' ne tient pas la route en thérapeutique ni en pharmacéconomie

### **BACLOFEN (Lioresal) Posologies mortelles**

#### **baclofène**

\* à éviter à forte dose (>180 mg par jour) contre l'alcoolodépendance, il y a eu 116 hospitalisations par 1000 personnes-année et **10 morts** par 1000 personnes-années associées à cette posologie (NNH annuel = 100)<sup>34</sup>

### **BENOXAPROFEN (Oraflex, Opren) Médicament mortel – Inconduite d'entreprise**

« There were lawsuits against Eli Lilly in the mid-1980s for serious harm linked to its arthritis drug, Oraflex, as well as fraud. Oraflex was pulled from the US and international markets because it was killing people. But the plaintiffs also argued that Lilly had concealed information about reports of harm linked to Oraflex (Opren in Europe) that originated outside of the US (fraud). The FDA said Lilly had not committed fraud because filing international ADR reports was not required at the time<sup>35</sup> »

#### **bénoxaprofène**

Un AINS de plus retiré pour atteintes digestives, hépatiques, rénales à issue fatale ; **61 morts** au R.-U., **11 décès** aux É.-U., surtout chez des aînés. AMM en 1980 au R.-U., en 1982 aux É.-U. Retrait du marché en 1982 (R.-U., É.-U.). Commercialisation de 20 mois au R.-U., de 2,5 mois aux É.-U.

Le retrait britannique pour hépatotoxicités fatales fut étrangement suivi d'AMM aux USA, puis d'un retrait rapide aux USA, avec *odeur d'irrégularités* entourant cet AINS COX-1 de plus. Il avait été retiré en 1982 au R.-U. pour cause de syndrome hépato-rénal,

<sup>30</sup> *Prescrire* 2018 ; 27(192) : 111

<sup>31</sup> *Prescrire* 2019 ; 39(433) : 825

<sup>32</sup> Shannon Brownlee. <http://www.collabrx.com/conditional-approval-right-solution-wrong-problem/>

<sup>33</sup> Know Your Chances, Woloshin et al. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK126166/>

<sup>34</sup> *Rev Rev Prescrire* 2018 ; 38(416) : 430

<sup>35</sup> Colleen Fuller, 2019

hépatite cholestatique et dermatoses graves, et 29 décès; une forte posologie y était pour quelque chose car on n'avait pas suffisamment tenu compte d'études sur la cinétique chez les personnes âgées exposés à une dose 'adulte'<sup>36</sup>...

Le retrait fut entouré d'une odeur de mini-scandale, comme en témoigne un éditorial intitulé *Opren Scandal*<sup>37</sup>. Autorisé contre toute logique aux É.-U., il en est retiré rapidement le 5.8.1982 après seulement 2,5 mois de commercialisation. En rétrospective il n'aurait jamais du y être accepté car les décès par défaillance du foie et des reins étaient déjà connus en Europe

Au cours d'un recours civil un porte-parole avoua en 1983 ne pas avoir divulgué à la FDA quelques **29 morts** déjà observées en Europe. On y réfère dans les revues judiciaires comme « l'affaire du bénomaxprofène<sup>38</sup> ». Le *scandale* a traversé l'Atlantique. Les décès rapportés à la pharmacovigilance britannique furent omis du dossier soumis à la FDA; d'autres sont survenus aux É.-U..

Si la FDA avait su pour les décès survenus chez des aînés au R.-U. exposés à la dose maximale, elle n'aurait probablement pas autorisé le produit. Une *inconduite* d'entreprise dénoncée par Sidney Wolfe, et par un cadre de la FDA qui dut quitter l'agence pour sa franchise

#### **BEVACIZUMAB (Avastin) Retrait d'indication – AMM conditionnelle**

« Bevacizumab (Avastin), was approved for the treatment of metastatic breast cancer on the basis of surrogate end points under the accelerated-approval pathway. When subsequent studies showed no increase in patient survival, withdrawing the indication took nearly a year<sup>39</sup> and generated substantial opposition. Some insurers still cover off-label use of the drug for this non-evidence-based purpose »<sup>40</sup>

« The FDA authorized marketing of Avastin for breast cancer on the basis of the surrogate measure of progression-free survival, but then follow-up trials showed no increase in overall survival and raised important safety concerns. The indication was eventually removed after a year of hearings and debate<sup>41</sup> »

« Conditional approval is a bad idea that will waste a lot of money and hurt patients. Avastin was approved for breast cancer on a fast track in 2008, based on "time to progression." While there wasn't any proof that time that progression directly affects how long patients live or their quality of life, Genentech, the manufacturer, argued that it was a good marker of improved patient outcomes...

By 2010, **worldwide sales** of Avastin had hit \$6.8 G. But once again, it took a controlled trial to show that the drug caused significant side effects and offered no survival benefit. A few patients may actually have been helped by the drug, but there is no way to predict ahead of time whether patients would be helped or harmed. The FDA withdrew Avastin's approval for breast cancer treatment in 2011<sup>42</sup>»

\* Black-listed by *Prescrire Int* as first line therapy in lung cancers<sup>43</sup>

#### **bévacizumab**

\* le cancer du sein était une indication inappropriée approuvée conditionnellement, il a fallu attendre 3 ans pour s'en apercevoir et réagir

#### **BEZLOTOXUMAB (Zinplava) Indication déconseillée**

##### **bezlotoxumab**

\* en perfusion intraveineuse contre les récives d'infection à Clostridium difficile (prévention secondaire). Déconseillé par *Prescrire*<sup>44</sup>

#### **BISPHOSPHONATES REVISITED**

##### **Pharmacoprévention**

**a) Morphometric effects are surrogate endpoints - « Every bisphosphonate has now been shown to reduce vertebral fragility**

---

<sup>36</sup> Rédaction. BMJ 1982; 285: 519

<sup>37</sup> BMJ 1983; 1(8318): 219

<sup>38</sup> [http://multinationalmonitor.org/hyper/issues/1988/06/mm0688\\_08.html](http://multinationalmonitor.org/hyper/issues/1988/06/mm0688_08.html), consulté 11 avril 2005 -

<http://www.indystar.com/library/factfiles/business/companies/lilly/lilly.html>, consulté 12 avril 2005

<sup>39</sup> <https://www.fda.gov/downloads/NewsEvents/Newsroom/UCM280546.pdf>

<sup>40</sup> Darrow et al. N Engl J Med 2014; 370: 1252 - <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmhle1311493-t=article>

<sup>41</sup> <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp1700446>

<sup>42</sup> Shannon Brownlee. <http://www.collabrx.com/conditional-approval-right-solution-wrong-problem/>

<sup>43</sup> 2018 ; 27(192) : 111

<sup>44</sup> 2018 ; 38(416) : 413

## fractures »<sup>45</sup>, detected by morphometric radiology

b) Clinical efficacy is uncertain : “The efficacy of oral bisphosphonates in reducing nonvertebral and hip fractures in high-risk elderly women (≥ 75 years) has not been demonstrated<sup>46</sup>”, admits an FDA expert - “**No evidence shows that alendronate reduces actual fracture rates in patients with prostate cancer who receive androgen deprivation therapy**”<sup>47</sup> – The NNTs are very high, which trumps any occasional statistical significance reported in sponsored trials

c) Adverse reactions may be serious and counterbalance benefits in most situations; use should not exceed 5 years. Some experts argue against its use entirely - NNH for jaw osteonecrosis is roughly 1000 to 2000 over 2-3 years (James McCormack, 2015)

## diphosphonates revisités

### BLACK LIST OF PRESCRIRE IN 2017 and 2018

#### liste noire de *Prescrire* en 2017 et 2018

\* Il s’agit de 90 médicaments à *écarter*, soit dans une, plusieurs ou toutes indications<sup>48</sup>, soit dans une ou plusieurs formulations. Le problème c’est qu’on continue à les commercialiser, les promouvoir ou les utiliser « en France ou ailleurs » même si une ou toutes leurs indications paraissent plus nuisibles qu’utiles et inutilement dangereuses :

a) Cancéro/hématologie : Mifamurtide (Mepact – ostéosarcomes) - catumaxomab (Removab - ascite maligne) - défibrotide (Defitelio - véno-occlusion hépatique) - trabectédine<sup>49</sup> (Yondelis - ovaires, sarcomes mous) - vandétanib (Caprelsa – médullaire thyroïdien métastasé) - vinflunine (Javlor - vessie métastasé) – nintédanib (Vargatel – cancers bronchiques) – olaparib (Lynparza – cancer ovarien) – panobinostat (Farydak - myélome multiple)

b) Cardiologie : Aliskirène (Rasilez - hypertension) – bézafibrate (Bevival), ciprofibrate (Lipantor) et fénofibrate (Lipanthyl) en prévention cardiovasculaire – ivabradine, nicorandil (Adancor, Ikorel) et trimétazidine (Vastarel) dans l’angor - olméstartan (Olmotec - hypertension) – cangrélol (angioplastie) – dronédarone (Multaq – fibrillation auriculaire) – ivabradine (Procoralan – angor) – ranolazine (Ranexa – angor) – vernakalant (Brinavess – fibrillation auriculaire)

c) Dermatologie-allergologie : Méquitazine (Primalan - allergies) – omalizumab (Xolair – urticaire idiopathique) et prométhazine injectable (Phenergan – urticaire sévère, urticaire) – tacrolimus (Protopic – eczéma atopique)

d) Diabétologie et obésité: Alogliptine (Vipidia), linagliptine (Trajenta), saxagliptine (Onglyza), sitagliptine (Januvia, Xelevia), vildagliptine (Galvus) et pioglitazine (Actos) comme hypoglycémifiants - Orlistat (Xenical - obésité) et bupropion + naltrexon (Mysimba – obésité)

e) Rhumatologie : Célécoxib (Celebrex), étoricoxib (Arcoxia), parécoxib (Dynastat), diclofénac (Voltaren oral), acéclofénac (Cartrex oral), kétoprofène (Ketum gel) et piroxicam (Feldene oral) comme AINS (et ténoxicam en 2019) – dénosumab (Prolia) et ranélate de strontium (Protelos) dans l’ostéoporose – diacréine (Zondar) et glucosamine contre l’arthrose – quinine (Hexaquine) contre les crampes) – capsaïcine (Qutenza patch - antidouleur) -

f) Gastroentérologie : Dompéridone (Motilium) et dropéridol (Droleptan) comme antinauséeux - prucalopride (Resolor - constipation)

g) Gynécologie et endocrinologie (hors diabète): Tibolone (Livial - ménopause) – estrogènes conjugués équins + bazedoxifène (Duavive – ménopause)

h) Infectiologie : Moxifloxacine (Izilox) – télichromycine (Ketek) – nifuroxazide (Ercéfuryl)

i) Neurologie : Donézépil (Aricept), galantamine (Reminyl), rivastigmine (Exelon) et mémantine (Ebixa) dans l’Alzheimer – natalizumab (Tysabri), alemtuzumab (Lemtrada) et tériflunomide (Aubagio) dans la sclérose en plaques – flunarizine (Sibelium) et oxétorone (Nocertone) dans la migraine – tolcapone (Tasmar - Parkinson) – metopimazine (Vogalène - antimétique)

<sup>45</sup> Hadler, *Rethinking Aging*, page 121

<sup>46</sup> Diane K Wysowski. *NEJM* 2009;360(17):1791, referring to Inderjeeth CA, *Bone* 2009;44(5):744

<sup>47</sup> Kouta Ito. *Ann Int Med* 2010;152(10):621

<sup>48</sup> *Rev Rev Prescrire* 2017 ; 37(400) : 137

<sup>49</sup> *Prescrire* 2019 ; 39(426) : 258

j) ORL/pneumologie: Éphédrine, naphazoline, oxymétazoline, pseudoéphédrine, phényléphrine et tuaminoheptane comme décongestionnant oral et nasal [ on pourrait parler de *liste grise* car les EIM graves sont extrêmement rares ] – pholcodine (antitussif) – tixocortol (mal de gorge) – mépolizumab (asthme) – ambroxol (Muxol), bromhexine (Bisolvon) et mannitol (Bronchitol inhalé comme mucolytique) – nintédanib (Ofev – fibrose pulmonaire) – roflumilast (Daxas – BPCO) – sélexipag (Uptravi – hypertension pulmonaire)

k) Psychiatrie et dépendance : Agomélatine (Valdoxan), duloxétine (Cymbalta, « Un psychotrope à éviter... tant dans la dépression, les neuropathies diabétiques, l'anxiété généralisée<sup>50</sup> »), citalopram (Seropram), escitalopram (Seroplex), milnacipram (Ixel), venlafaxine (Effexor) et tianeptine (Stablon) dans la dépression – dapoxétine (Priligy - éjaculation) – étifoxine (Stresam - anxiété) - bupropione (Zyban - tabagisme) ...

l) Ophtalmologie : Ciclosporine (Kervis collyre - sécheresse) - idebénone (Raxone – neuropathie de Leber)

#### **BLACK LISTED BY THE TOULOUSE PHARMACOVIGILANCE REGIONAL CENTER<sup>51</sup> (FR)**

##### GENERAL :

combination products ; products with atropinic ADRs in people over 75 years

##### NEURO :

duloxetine (Cymbalta), citalopram (Seropram), escitalopram (Seroplex), ropinirole (Adartrel), agomelatine (Valdoxan), bromocriptine (Parlodel), all anti-Alzheimer products, baclofen (Lioresal), tolcapone (Tasmar), etifoxine (Stresam), inhaled loxapine (Adasuve)

##### CARDIO :

nicorandil (Adancor), fibrates, dronedarone (Multaq), ticagrelor (Brilique), ivradine (Procoralan), atorvastatine (Tahor), fluvastatine (Lescol), rosuvastatine (Crestor), ticlopidine (Ticlid), aliskirene (Razilez), clonidine (Catapressan), dabigatran (Pradaxa), rivaroxaban (Xarelto), apixaban (Eliquis),

##### PNEUMO :

bupropion/amfebutamone (Zyban), varenicline (Champix), tropiums in asthma

RHUMATO : celecoxib (Celebrex™), etoricoxib (Arcoxia), piroxicam (Feldene), ketoprofen, nimesulide (Nexen), indometacin (Indocid), chondroïtin, hyaluronic acid (Synvisc), glucosamine, quinine, strontium (Protelos), ibandronate (Bonviva), etidronate (Didronel), zoledronate (Aclasta), febuxostat (Adenuric, in gout), denosumab (Prolia), canakinumab (Ilaris, in gout)

##### INFECTIONS :

telithromycin (Ketek), moxifloxacin (Avelox, Isilox), nitrofurantoin (Furadantin)

##### GYNECO :

bromocriptine (Parlodel), drospérone (Jasmin, Angeliq, Yaz, Jasminelle), terbutaline (Bricanyl), 3rd and 4th generation contraceptives

##### DIABETES :

glibenclamide, glipizide ; orlistat (Xenical), gliptins (sita, lina, vilda, saxa), dapaglifozin (Forxiga), canaglifozin (Invokana), tibolone (Livial)

##### GASTRO :

cimetidine, domperidone (Motilium), laxatives (bisacodyl, cascara, senna, aloes, etc. after 75 years)

**spécialités désapprouvées par le centre régional de pharmacovigilance de Toulouse (FR)**

#### **BLACK LISTED CLASSES OF SELF-MEDICATION PRODUCTS (FR)**

##### **classes déconseillées de produits en automédication**

\* Voici la liste des classes thérapeutiques déconseillées en France par le professeur Giroud en 2017<sup>52</sup>

- 100% de ceux contre le mal de gorge, les bronchites aiguës bénignes, l'obésité, la ménopause, la cystite et les infections urinaires,
- 98% de ceux contre les vertiges,

---

<sup>50</sup> *Rev Prescrire* 2009 ; 29(314) : 895

<sup>51</sup> BIP31.fr

<sup>52</sup> *Automédication : le guide expert*. Paris : La Martinière ; 2017

- c) 70% de ceux contre la toux
- d) 50% de ceux contre la constipation
- d) les gammes ombrelles, sources de confusion
- e) les associations illogiques comme un expectorant avec un antitussif

#### BLACK LISTED DRUGS

= whose marketing or some indication or some off-label use, seems unjustified (and / or cost-ineffective) ; or whose prescription should be restricted or even abandoned

\* overmedication means not only useless, costly and dangerous polypharmacy but also the medication of people with black listed drugs or indications, or off-label use in non evaluated conditions

\* one of the first steps to take on the road to the 'demedicalization' of (sick) patients or (healthy) clients is to at least avoid products black-listed by expert 'drugwatchers' such as PC HPG in the USA, *Prescrire International* in the EU and other members of the ISDB, most Cochrane collaborators and non-conflicted experts who air their views in learned journals, or in books (required when mainstream journals reject their manuscripts, which is too often the case)

#### médicaments sur une liste noire / déconseillés / mis au ban / à écarter

- a) à rayer de nos ordonnances, à retirer du marché ou à en restreindre les indications ou la posologie
- b) dont la commercialisation ou une indication, ou un usage hors AMM non évalué, paraît injustifié médicalement (ou économiquement) ; ou
- c) dont on devrait restreindre la prescription voire l'abandonner<sup>53</sup>

\* Si on veut démedicaliser, si on veut pratiquer la *prévention quaternaire*, on pourrait commencer en politique du médicament, par se départir des produits ou indications nuisibles, pour aider le prescripteur à se constituer un formulaire personnel limité aux médicaments 'essentiels' à sa pratique. « *Worst Pills Best Pills News*, publié par le *Public Citizen Health Research Group* (USA) et vraiment pas cher, se présente sous la forme d'un vaste répertoire de médicaments incluant les pilules que le consommateur ne devrait pas utiliser<sup>54</sup>»

#### DANS LE DIABÈTE TYPE 2 (DT2) :

C'est l'occasion de rappeler à tous les diabétiques qu'aucun essai clinique n'a procuré de preuves concluantes qu'un hypoglycémiant oral pouvait réduire les complications macrovasculaires de la maladie (angiopathies coronaires, cérébrales, artérielles et décès reliés), même la metformine, et cela est bien libellé dans la section Mises en garde et Précaution des RCP aux É.-U. Quant aux complications microvasculaires (rétinopathie, néphropathie, neuropathie) leur prévention pharmacologique demeure minime ou incertaine et donc non prouvée comme ayant une signification clinique justifiant les prix et risques de ces nouveautés approuvées sur critères intermédiaires seulement.

En 2013 on apprend que le risque relatif approché de pancréatite est doublé par les analogues GLP-1 (*exenatide*)<sup>55</sup> et les inhibiteurs de la DPP-4 ou dipeptyl peptidase 4 (*sitagliptine* ou Januvia)<sup>56</sup> ... « Sans efficacité clinique démontrée sur les complications du diabète, profil d'EIM chargé, notamment des troubles de l'immunité, des pancréatites, des hypersensibilités »<sup>57</sup> en plus des hospitalisations pour insuffisance cardiaque<sup>58</sup>, 24 rapports de pemphigoïde bulleuse dont 3 fatales<sup>59</sup>...

La liste inclut

- a) Les analogues GLP-1 (glucacon-like peptides-1) dits *incrétino-mimétiques* : *exenatide* (Byetta, Bydureon), *liraglutide* (Victoza) :

« L'exénatide est dérivé du venim du Monstre de Gila et fut approuvé sur la base d'un critère de substitution non validé quant aux risques d'infarctus et d'AVC dans le DT2. Dans le dossier d'AMM on affirme pourtant que l'évaluation fut rigoureuse »<sup>60</sup> - Les GLP-1 sont associés à un excès de troubles biliaires selon une étude observationnelle<sup>61</sup>

- b) les DPP-4 ou *gliptines*: *sitagliptine* (Januvia, Janumet, Janumet XR, Juvisync), *saxagliptine* (Onglyza, Kombiglyze XR),

<sup>53</sup> Cette entrée est partiellement inspirée de *Rev Prescrire* 2013 et 2014, et de Marc Girard 2013

<sup>54</sup> JC St-Onge, 2015

<sup>55</sup> Gale E. *BMJ* 2013; 346: f1263

<sup>56</sup> Singh et al. *JAMA Intern Med.* 2013;():1 at <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1656537>

<sup>57</sup> *Rev Prescrire* 2013 ; 33(352) : 138

<sup>58</sup> 11.2.2014 - <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM385315.pdf>

<sup>59</sup> Santé Canada 25.1.2018

<sup>60</sup> Larry Sasich, 2016

<sup>61</sup> Faille et coll. *JAMA Intern Med* 2016 - doi:10.1001/jamainternmed.2016.1531

**alogliptine** (Nesina, Kazano, Oseni), **linagliptine** (Tradjenta, Jentaduetto)...

Le groupe de consommateurs étatsuniens *Public Citizen* a pétitionné la FDA pour bannir le **liraglutide** en raison d'un risque accru de cancer thyroïdien, de pancréatite (parfois mortelle), de grave réaction allergique et de défaillance rénale, risques qui annulent de loin tout avantage clinique démontré ou allégué...

Le même groupe a placé la **sitagliptine** sur sa liste 'Pas d'accord' à cause d'une documentation croissante de risques associés au produit. Cette mise en garde présente un caractère d'urgence car une promotion massive a catapulté cette spécialité au tableau des 100 produits les plus vendus aux ÉU, exposant ainsi des millions de diabétiques - Les gliptines ont une balance bénéfices-risques défavorable selon *Prescrire*<sup>62</sup>

En 2013 on comptait plus de 100 recours légaux au nom de 575 plaignants étatsuniens alléguant avoir été lésés par le **Byetta** (**exenatide**), surtout au sujet de pancréatites tandis que 43 réclamations portaient sur le **Januvia** (sitagliptine), soupçonné d'avoir causé un cancer du pancréas<sup>63</sup> - La même année la FDA amorce une *enquête de pharmacovigilance* concernant le risque de pancréatite et de métaplasie canalaire (changements cellulaires précancéreux)<sup>64</sup>

Les **glitazones**, hypoglycémiantes oraux proposés dans le diabète, telles la **rosiglitazone** (Avandia) et la **pioglitazone** (Actos)

POUR MAIGRIR:

L'**orlistat** (Xenical, Alli) proposé dans l'obésité, plein de désagréments digestifs bas et d'interactions ; il réduit l'absorption intestinale des graisses, donc des calories mais aussi des vitamines liposolubles dont la vitamine D - Le *Health Research Group* de Sidney Wolfe a lancé une pétition auprès de la FDA pour le retrait du Xenical ...

Le cout aux É.-U. est tel qu'en quatre ans un américain perdra 6 kg – dont 3 kg perdus par l'effet de prise en charge - au prix de 1.500 \$ le kg perdu<sup>65</sup> - En 2015, un *Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs*<sup>66</sup> ne recommande pas aux cliniciens d'offrir d'emblée l'orlistat (ni la metformine) pour faire maigrir

« Il a des EIM (troubles digestifs très fréquents, atteintes hépatiques) et des interactions disproportionnées au regard d'une efficacité modeste et temporaire en termes de perte de poids, sans preuve d'effet favorable à long terme »<sup>67</sup> - Comme aucun bénéfice tangible sur la morbidité et la mortalité n'a été démontré, le risque de fracture, dont le NNH observé est de 31 personnes-année, est prévisible par la pharmacodynamie du produit et rend ce produit peu recommandable

EN ONCOTHÉRAPIE :

De nombreux **nouveaux cytotoxiques** proposés sont trop peu efficaces, trop chargés d'EIM, trop chers, validés sur critères substitutifs mais sans prolonger la vie substantiellement ni sa qualité...

« La triste réalité qui mériterait d'être un peu plus médiatisée, c'est que de tels produits se voient introduits sur le marché à des prix exorbitants qui reflètent bien davantage le lobbying d'associations de patients manipulées que leur réel coût de revient, moyennant une promesse d'espérance de vie dont la prétendue prolongation se chiffre, au mieux et moyennant moult contorsions statistiques, à *quelques semaines* seulement, au prix d'EIM proprement intolérables »<sup>68</sup>

\* Trois *anticorps monoclonaux* déconseillés<sup>69</sup> :

- a) Le bévacizumab (Avastin) dans le cancer du sein métastasé
- b) Le catumaxomab (Removal) dans l'ascite maligne
- c) Le cétuximab (Erbix) dans les cancers du côlon
- d) L'évérolimus (Afinitor) dans les cancers<sup>70</sup>

EN CARDIOLOGIE :

Les **statines** en prévention *primaire* : certainement futiles. D'utilité négligeable en prévention *secondaire* chez toutes les femmes

<sup>62</sup> 2015 ; 35(386) : 905

<sup>63</sup> [http://www.nytimes.com/2013/05/31/business/a-doctor-raises-questions-about-a-diabetes-drug.html?\\_r=0](http://www.nytimes.com/2013/05/31/business/a-doctor-raises-questions-about-a-diabetes-drug.html?_r=0)

<sup>64</sup> <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm343187.htm>

<sup>65</sup> JC St-Onge. Les dérives de l'industrie pharmaceutique, page 189

<sup>66</sup> Brauer et al. CMAJ 2015 ; 187(3) - doi: 10.1503/cmaj.140887

<sup>67</sup> *Rev Prescrire* 2013 ; 33(352) : 138

<sup>68</sup> Marc Girard. <http://www.rolandsimion.org/spip.php?article275>

<sup>69</sup> *Rev Prescrire* 2011 ; 32(328) : 135

<sup>70</sup> *Prescrire* 2019 ; 39(432) : 741

ainsi que chez les hommes coronariens > 75 ans, en termes d'espérance de vie. Même chez les coronariens d'âge mûr la réduction de la mortalité de toutes causes (celle qui compte le plus pour les patients) est minuscule et demeure douteuse...

Les NNT pour la mortalité cardiovasculaire dépassent trop souvent le seuil de 50 à 100 patients traités un an en situation expérimentale (et probablement le seuil de 75 à 200 personnes-année en situation de soins, dans la 'vraie vie'), alors que des experts considèrent que tout NNT<sub>clin</sub> dépassant 20 personnes-année invite à réviser la validité de la preuve en prévention pharmacologique...

Ce manque de signification clinique s'accompagne de coûts directs et indirects inacceptables, réduisant la qualité de vie, sans compter les EIM, dont la fréquence (ad 18%) est sous-estimée par les prescripteurs, et les rhabdomyolyses parfois fatales. Le rapport bénéfice-risque est négatif et l'a toujours été, malgré des effets statistiquement significatifs sur des critères combinés dont l'hétérogénéité compromet leur validité

« Le paradoxe est que les pays où l'exposition aux statines est la plus élevée sont aussi parmi ceux qui ont la plus forte mortalité cardiovasculaire »,<sup>71</sup> les É.-U. ont occupé le 2<sup>e</sup> rang pour le taux de mortalité coronarienne avant 50 ans parmi les pays riches<sup>72</sup> - « Il serait facile d'économiser des fortunes – directement et indirectement en coût iatrogène - en restreignant les statines »<sup>73</sup> et pourquoi pas par un *moratoire sur les cholestérolémies de dépistage* !

Le **fénofibrate** (Lipanthyl), le **bézafibrate** (Befizal) et le **ciprofibrate** (Lipanor), trois fibrates aux EIM cutanés, hématologiques et rénaux, sans efficacité préventive prouvée

\* Dans l'angor ou l'insuffisance :

L'**ivabradine** (Procoralan), car « que ce soit dans l'angor stable ou dans l'insuffisance cardiaque chronique, dès l'analyse du dossier d'évaluation clinique initiale de l'ivabradine, la balance bénéfices-risques est apparue défavorable en raison de ses effets indésirables cardiaques (et rétinien), non justifiés par une efficacité particulière »<sup>74</sup>, le **nicorandil** (Adancor), l'**olmésartan** (Olmotec, pour cause d'entéropathies) dans l'hypertension, le **trimétazidine** (Vastarel) ; tous les quatre à écarter

Un antiagrégant plaquettaire : le **clopidrogel** (Plavix), spécialité française, une superaspirine à peine supérieure et au prix exorbitant, prescrit trop souvent *hors indication*, notamment en dépassant la durée de traitement après la pose d'un stent coronarien à élution (il n'y a pas de preuves solides d'un avantage thérapeutique tangible (e.g. qualité et durée de vie) en prolongeant l'exposition au delà de 12, voire 6 mois)<sup>75</sup> ... « Il serait facile d'économiser des fortunes – directement, et indirectement en coût iatrogène, en restreignant le Plavix<sup>76</sup> » - Sans compter les problèmes de rebond et de sevrage rapportés après cessation brusque

DANS LE RISQUE THROMBOEMBOLIQUE :

De nouveaux **anticoagulants oraux** à action directe tant qu'ils ne seront pas suffisamment évalués sur le terrain de façon impartiale:

Pradaxa (**dabigatran**) dont le taux sanguin thérapeutique varie par un facteur de 5 d'où la nécessité d'ajuster la posologie par un dosage sanguin peu accessible et pour lesquels il n'y avait pas jusqu'à récemment d'antidote disponible et efficace en cas d'hémorragie, et Xarelto (**rivaroxaban**), recommandé en une prise par jour malgré une demi-vie terminale de 5 à 9 heures... Avec le recul, en 2018, l'Eliquis (**apixaban**) semble mieux toléré et recommandable. - Les deux premiers sont déconseillés par *Public Citizen* tant qu'une évaluation post-AMM crédible ne sera pas suffisamment rassurante. Commercialisé aux EU en octobre 2010, le Pradaxa suscita dès 2011 pas moins de 3 781 signalements d'EIM graves à la FDA, dont 2 367 hémorragies et 542 décès<sup>77</sup>. Pour le rivaroxaban (Xarelto), l'EMA en fin 2016 contenait quatre morts par agranulocytoses et 34 Stevens-Johnson<sup>78</sup> et la FDA alerta en 2018 au sujet d'une mortalité accrue après remplacement endovasculaire de valvule aortique.

POUR DORMIR :

Le **zolpidem** (Stilnox), spécialité française membre de la nouvelle classe des imidazopyridines, prétendument distincte des benzodiazépines ; chimiquement différent certes, mais malheureusement très similaire pharmacologiquement ; est proposé

<sup>71</sup> Marc Girard. <http://www.rolandsimion.org/spip.php?article275>

<sup>72</sup> [http://www.nap.edu/catalog.php?record\\_id=13497](http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=13497)

<sup>73</sup> Marc Girard. <http://www.rolandsimion.org/spip.php?article275>

<sup>74</sup> *Rev Prescrire* 2014 sur <http://www.Rev.Prescrire.org/fr/3/31/49572/0/NewsDetails.aspx>

<sup>75</sup> Essai dit PRODIGY, résumé sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21095265>

<sup>76</sup> Marc Girard. <http://www.rolandsimion.org/spip.php?article275>

<sup>77</sup> <http://www.aboutlawsuits.com/avoid-pradaxa-xarelto-public-citizen-44487/#sthash.1F8wvu6g.dpuf>

<sup>78</sup> *Rev Prescrire* 2017 ; 37(401) : 187

dans l'insomnie... « Les bases de données internationales s'accordent pour faire de cette spécialité l'une de celles qui exposent le plus aux phénomènes paradoxaux (phénomènes somnambuliques aux conséquences parfois catastrophiques) »<sup>79</sup> ...

C'est aussi le produit le plus souvent responsable des visites aux urgences aux É.-U. pour EIM par médication psychiatrique, chez l'adulte et chez les gens âgés

#### DANS L'ALZHEIMER :

Les **anticholinestérasiques** aux EIM persistants et parfois fatals, mais au *service médical rendu* futile ou transitoire ou trop modeste, sans retarder l'entrée en institution, sans ralentir l'évolution défavorable, sans réduction du fardeau des aidants ... « Il serait facile d'économiser des fortunes – directement et indirectement en coût iatrogène - en restreignant les anti-Alzheimer »<sup>80</sup> ... le **donépézil** (Aricept), la **galantamine** (Reminyl), la **rivastigmine** (Exelon) et la **mémantine** (Ebixa) sont tous à écarter<sup>81</sup>

« Ils sont peu maniables en raison d'EIM disproportionnés et exposent à de nombreuses interactions. Aucun de ces médicaments n'a d'efficacité démontrée pour ralentir l'évolution vers la dépendance et ils exposent à des effets indésirables graves, parfois mortels... Or ils sont utilisés en traitement prolongé et impliqués dans des interactions dangereuses. Mieux vaut se concentrer sur l'aide à l'organisation du quotidien, le maintien d'activité, l'accompagnement et l'aide de l'entourage ...

Le donépézil, la galantamine, la rivastigmine, sont des anticholinestérasiques qui exposent à : des troubles digestifs dont des vomissements parfois graves ; des troubles neuropsychiques ; des troubles cardiaques, dont des bradycardies, des malaises et des syncopes, et des troubles de la conduction cardiaque... La mémantine, un antagoniste des récepteurs NMDA du glutamate, expose à des troubles neuropsychiques tels qu'hallucinations, confusions, sensations vertigineuses, céphalées, conduisant parfois à des comportements violents, des convulsions » selon *Prescrire*.

#### EN VIROLOGIE :

« Il serait facile d'économiser des fortunes – directement et indirectement en coût iatrogène - en restreignant les vaccins hors de prix<sup>82</sup>»

Sont préoccupants les **vaccins anti-VPH** contre certaines souches du virus du papillome humain qui prédisposent au cancer du col, vaccins hors de prix mais néanmoins remboursés malgré l'absence de démonstration directe et valide de la prévention du cancer du col invasif et dont la méthodologie utilisée durant les essais pivots a été démontrée défectueuse par plusieurs experts en méthodologie qui ont scruté les protocoles et les données non publiées. Et dont les nombreux signaux inquiétants de vaccinovigilance sont cavalièrement ignorés par un establishment vaccinal qui ne se gêne pas pour nuire aux lanceurs d'alerte et à la diffusion de leurs préoccupations...

Dans la grippe, l'**oseltamivir** (Tamiflu), au vu de la rétention manifeste d'information par son fabricant, « Mieux vaut, dans le doute et pour protéger les patients, ne pas utiliser ni prescrire ce médicament. Son AMM devrait être suspendue dans l'UE, et l'OMS devrait le retirer de sa liste des médicaments essentiels<sup>83</sup> »...

La plus récente méta-analyse Cochrane par Jefferson et coll., qui incluait enfin les données internes auparavant *cachées par le fabricant*, a confirmé l'absence de preuves d'un effet bénéfique sur la pneumonie, l'hospitalisation, le décès. La FDA a d'autre part confirmé le risque d'EIM neuropsychiques rares, chez les jeunes

#### EN GYNÉCOLOGIE :

Les **anovulants oraux** les plus à risque de thromboembolies, comme ceux de 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> générations, dont Diane 35 (**cyprotérone + estradiol**) utilisée hors-AMM (car l'AMM limite l'indication à l'acné) et suspendue en France comme contraceptif le 21.5.2013 après le décès de 4 jeunes femmes, néanmoins autorisée au Canada malgré 11 rapports de décès depuis 1998<sup>84</sup>, et autorisée par l'Ema (UE) en 2017

#### EN INFECTIOLOGIE :

Les **fluoroquinolones** hors-indication formelle – et encore - car l'usage irresponsable dans des indications bénignes est injustifié, non seulement à cause de l'augmentation préoccupante des résistances, mais aussi des ruptures tendineuses autrement plus fréquentes que le fallacieux 'très rares' dans la notice Vidal, expression qui convient à la fréquence de 1/10.000 à

<sup>79</sup> Marc Girard. <http://www.rolandsimion.org/spip.php?article275>

<sup>80</sup> Marc Girard. <http://www.rolandsimion.org/spip.php?article275>

<sup>81</sup> *Rev Prescrire* 2015 ; 35(376) : 150

<sup>82</sup> Marc Girard. <http://www.rolandsimion.org/spip.php?article275>

<sup>83</sup> *Rev Prescrire* 2013 ; 33(354) : 261

<sup>84</sup> <http://www.cwhn.ca/fr/node/46101>



pour un risque cardiovasculaire avéré et sans supériorité »<sup>101</sup> - « Les COX-2 exposent à plus de risques cardiovasculaires et cutanés que d'autres AINS »<sup>102</sup>...

Le **nimésulide** (Nexen), un AINS de plus - « AMM en France en 1998, retrait en 2002 en Finlande (66 notification d'hépatites, 1 mortelle) et en Espagne, alors que la France a déjà 30 hépatites dont 1 transplantation et 2 décès; retrait en 2007 en Irlande et Singapour ; 10 fois plus d'hépatotoxicités en Italie en 2007 ; l'EMA confirme les risques hépatiques »<sup>103</sup> - « Source d'hépatites graves et sans supériorité »<sup>104</sup>

POUR CESSER DE FUMER :

La **bupropionne** (Zyban) un dérivé amphétaminique proposée comme antitabagique ; la même molécule se vend comme antidépresseur (Wellbutrin) – Qu'attend-on pour retirer l'indication antitabac? - « Un amphétaminique qui expose à des troubles neuropsychiques, des malformations cardiaques congénitales, des dépendances »<sup>105</sup>, des convulsions...

L'antitabagique **varénicline** (Champix/Chantix), agoniste partiel des récepteurs cholinergiques nicotiniques, proposée comme antitabagique - « Exposé à des suicides »<sup>106</sup> - Déjà en 1996-2010 la FDA avait recensé près de 3 000 cas de suicides, automutilations et dépressions graves associés au produit<sup>107</sup>. Que fait-il encore sur le marché ? En mars 2015, la FDA ajoute les convulsions dans la monographie ainsi qu'une intolérance à l'alcool, et on permet aux consommateurs de conduire... En 2016 la Commission de transparence (FR) considère que CHAMPIX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie du sevrage tabagique<sup>108</sup>

### BLACK LISTED DRUGS OR INDICATIONS

= whose marketing, or some indication, seems unjustified (and / or cost-ineffective) or whose prescription should be restricted or even abandoned

\* overmedication means not only useless, costly and dangerous polypharmacy but also medicating people with black listed drugs or indications

### médicaments ou indications sur une liste noire

= dont la commercialisation, ou une indication, est injustifiée médicalement (ou économiquement dans un régime public) ; ou dont on devrait restreindre la prescription voire l'abandonner<sup>109</sup>

\* si on veut démedicaliser, on pourrait commencer par se départir des produits ou indications nuisibles, pour aider le prescripteur à se constituer un formulaire limité aux médicaments 'essentiels' à sa pratique. De 2010 à 2014 la revue *Prescrire* a recensé 71 médicaments plus dangereux qu'utiles commercialisés en France...

« *Worst Pills Best Pills News*, publié par le *Public Citizen Health Research Group*, se présente sous la forme d'un vaste répertoire de 538 médicaments incluant 181 pilules que le consommateur ne devrait pas utiliser »<sup>110</sup>

\* En hypertension :

l'**aliskirène** (Rasilez™) fait partie d'une nouvelle classe pharmacologique parmi les antihypertenseurs, inhibant la *rénine* (qui produit l'angiotensine I, le précurseur de l'angiotensine II, vasoconstricteur et stimulant de l'aldostérone). Bel exemple de nouveau mécanisme d'action non suivi de progrès thérapeutique, et plus dangereux. Innovation technologique n'égale pas innovation thérapeutique...

« Sans efficacité démontrée en termes de diminution des accidents cardiovasculaires, expose à un surcroît de troubles cardiovasculaires et d'insuffisances rénales »<sup>111</sup>, pourquoi le garder sur le marché ?

---

<sup>101</sup> BIP31.fr

<sup>102</sup> *Rev Prescrire* 2013 ; 33(352) : 138

<sup>103</sup> *Rev Prescrire* 2007 ; 27(290) : 907

<sup>104</sup> BIP31.fr

<sup>105</sup> *Rev Prescrire* 2013 ; 33(352) : 138

<sup>106</sup> *Rev Prescrire* 2013 ; 33(352) : 138

<sup>107</sup> Moore et coll. *PLoS One* 2011 ; 6(11) : 7 cité par *Rev Prescrire* no. 342 p. 271

<sup>108</sup> <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66287152>

<sup>109</sup> Cette entrée est partiellement inspirée de *Prescrire* 2013 et 2014, et de Marc Girard 2013

<sup>110</sup> JC St-Onge, 2015

<sup>111</sup> *Prescrire* 2013 ; 33(352) : 138

Parmi les sartans, l'**olmésartan** (Olmotec™) « expose à des entéropathies avec des diarrhées chroniques »<sup>112</sup>

\* En rhumatologie :

le **piroxicam** (Feldene™), un AINS COX-1 qui traîne depuis trop longtemps sur le marché vu son rapport bénéfice-risque défavorable en comparaison avec les autres COX-1 disponibles - « Exposé à un surcroît de troubles digestifs et cutanés<sup>113</sup> - Rien ne justifie d'utiliser le piroxicam... devrait être retiré du marché<sup>114</sup> » - « Risque gastro-intestinal (perforations), cutané (Lyell, Stevens Johnson), sans efficacité supérieure »<sup>115</sup>...

Le **kétoprofène** « Pour photosensibilisations graves citées dans BIP31.fr dès 2003 »<sup>116</sup> - Le **nimesulide** (Nexen™) « source d'hépatites graves et sans supériorité »<sup>117</sup>, en 2009 il est inacceptable que l'Ema n'ait pas décidé un retrait commun à toute l'Union européenne<sup>118</sup> - L'**indométacine** (Indocid™) « chez le sujet de 75+ ans en raison d'effets indésirables neuropsychiques »<sup>119</sup> - La phénylbutazone (Butazolidine™) « pour ses EIM hématologiques graves »<sup>120</sup>...

Dans l'arthrose et l'arthrite : le **celecoxib** (Celebrex™) et le **parecoxib** (Dynastat™), deux AINS COX-2 ; le plus toxique sur le plan CV était le **rofecoxib** (Vioxx™) et il fut retiré du marché, scandaleusement trop tard – Le **diclofénac** (Voltaren™) présenterait aussi un risque CV presque du même ordre mais demeure commercialisé. « L'**étoricoxib** (Arcoxia™), pour un risque CV avéré et hypertension, sans supériorité »<sup>121</sup> - « Les COX-2 exposent à plus de risques CV et cutanés que d'autres AINS »<sup>122</sup>...

Le **nimesulide** (Nexen™), un AINS qui « Exposé à des atteintes hépatiques graves, voire mortelles »<sup>123</sup> - « AMM en France en 1998, retrait en 2002 en Finlande (66 notification d'hépatites, 1 mortelle) et en Espagne, alors que la France a déjà 30 hépatites dont 1 transplantation et 2 décès; retrait en 2007 en Irlande et Singapour ; 10 fois plus d'hépatotoxicités en Italie en 2007 ; l'EMA confirme les risques hépatiques »<sup>124</sup>...

\* Pour cesser de fumer :

La **bupropione** (Zyban™) un dérivé amphétaminique proposée comme antitabagique ; la même molécule se vend comme antidépresseur (Wellbutrin™) – Qu'attend-on pour retirer l'indication antitabac? - « Un amphétaminique qui expose à des troubles neuropsychiques, des malformations cardiaques congénitales, des dépendances »<sup>125</sup>, des convulsions...

L'antitabagique **varenicline** (Champix™), agoniste partiel des récepteurs cholinergiques nicotiques, proposée comme antitabagique - « Exposé à des suicides »<sup>126</sup> - Que fait-il encore sur le marché ? En mars 2015, la FDA ajoute les convulsions dans la monographie ainsi qu'une intolérance à l'alcool

\* Dans le diabète T2 :

Les analogues GLP-1 (glucacon-like peptides-1) dits **incrétino-mimétiques**, hypoglycémiant oraux proposés dans le diabète... En 2013 on apprend que le risque relatif approché de pancréatite est doublé par les analogues GLP-1 (**exenatide**)<sup>127</sup> et les inhibiteurs de la DPP-4 ou dipeptyl peptidase 4 (**sitagliptine** ou Januvia™)<sup>128</sup> ...

« Sans efficacité clinique démontrée sur les complications du diabète, profil d'EIM chargé, notamment des troubles de

---

<sup>112</sup> Prescrire 2015 ; 35(386) : 947

<sup>113</sup> Prescrire 2013 ; 33(352) : 138

<sup>114</sup> Prescrire 2009 ; 29(312) : 736

<sup>115</sup> BIP31.fr

<sup>116</sup> BIP31.fr

<sup>117</sup> BIP31.fr

<sup>118</sup> Prescrire 2009 ; 29(313) : 824

<sup>119</sup> BIP31.fr

<sup>120</sup> BIP31.fr

<sup>121</sup> BIP31.fr

<sup>122</sup> Prescrire 2013 ; 33(352) : 138

<sup>123</sup> Prescrire 2013 ; 33(352) : 138

<sup>124</sup> Prescrire 2007 ; 27(290) : 907

<sup>125</sup> Prescrire 2013 ; 33(352) : 138

<sup>126</sup> Prescrire 2013 ; 33(352) : 138

<sup>127</sup> Gale E. *BMJ* 2013; 346: f1263

<sup>128</sup> Singh et al. *JAMA Intern Med.* 2013;():1 at <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1656537>

l'immunité, des pancréatites, des hypersensibilités »<sup>129</sup> en plus des hospitalisations pour insuffisance cardiaque<sup>130</sup>...

La liste inclut

a) les GLP-1 : **exenatide** (Byetta™, Bydureon™), **liraglutide** (Victoza™), **semaglutide** (Ozempic) :

« L'exénatide est dérivé du venim du Monstre de Gila et fut approuvé sur la base d'un critère de substitution non validé quant aux risques d'infarctus et d'AVC dans le type 2. Dans le dossier d'AMM on affirme pourtant que l'évaluation fut rigoureuse »<sup>131</sup>

b) les DPP-4 ou gliptines: **sitagliptine** (Januvia™, Janumet™, Janumet XR™, Juvisync™), **saxagliptine** (Onglyza™, Kombiglyze XR™), **alogliptine** (Nesina™, Kazano™, Oseni™), **linagliptine** (Tradjenta™, Jentadueto™)...

Le groupe de consommateurs étatsuniens *Public Citizen* a pétitionné la FDA pour bannir le **liraglutide** en raison d'un risque accru de cancer thyroïdien, de pancréatite (parfois mortelle), de grave réaction allergique et de défaillance rénale, risques qui annulent de loin tout avantage clinique démontré ou allégué...

Le même groupe a placé la **sitagliptine** sur sa liste 'Pas d'accord' à cause d'une documentation croissante de risques associés au produit. Cette mise en garde présente un caractère d'urgence car une promotion massive a catapulté cette spécialité au tableau des 100 produits les plus vendus aux EU, exposant ainsi des millions de diabétiques - Les gliptines ont une balance bénéfices-risques défavorable selon *Prescrire*<sup>132</sup>

En 2013 on comptait plus de 100 recours légaux au nom de 575 plaignants étatsuniens alléguant avoir été lésés par le Byetta™ (**exenatide**), surtout au sujet de pancréatites tandis que 43 réclamations portaient sur le Januvia™, soupçonné d'avoir causé un cancer du pancréas<sup>133</sup> - La même année la FDA amorce une *enquête de pharmacovigilance* concernant le risque de pancréatite et de métaplasie canalaire (changements cellulaires précancéreux)<sup>134</sup>

Les **glitazones**, hypoglycémiantes oraux proposés dans le diabète, telles la **rosiglitazone** (Avandia™) et la **pioglitazone** (Actos™)

\* Pour maigrir:

l'**orlistat** (Xenical™, Alli™) proposé dans l'obésité, plein de désagréments digestifs bas et d'interactions ; il réduit l'absorption intestinale des graisses, donc des calories mais aussi des vitamines liposolubles dont la vitamine D - Le *Health Research Group* de Sidney Wolfe a lancé une pétition auprès de la FDA pour le retrait du Xenical™ ...

Le cout aux É-U est tel qu'en 4 ans un américain perdra 6 kg – dont 3 kg perdus par l'effet de prise en charge - au prix de 1 500 \$US le kg perdu<sup>135</sup> - En 2015, un *Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs*<sup>136</sup> ne recommande pas aux cliniciens d'offrir d'emblée l'orlistat (ni la metformine), dans l'embonpoint et l'obésité, pour faire maigrir

« Il a des EIM (troubles digestifs très fréquents, atteintes hépatiques) et des interactions disproportionnées au regard d'une efficacité modeste et temporaire en termes de perte de poids, sans preuve d'effet favorable à long terme »<sup>137</sup> - Comme aucun bénéfice tangible sur la morbidité et la mortalité n'a été démontré, le risque de fracture, dont le NNH observé est de 31 personnes-année, est prévisible par la pharmacodynamie du produit et rend ce produit peu recommandable

\* En oncothérapie :

De nombreux **nouveaux cytotoxiques** proposés sont trop peu efficaces, trop chargés d'EIM, trop chers, validés sur critères substitutifs mais sans prolonger la vie ni sa qualité... [ sans oublier l'Avastin (bévacizumab) dans le cancer du sein... ]

<sup>129</sup> *Prescrire* 2013 ; 33(352) : 138

<sup>130</sup> 11.2.2014 - <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM385315.pdf>

<sup>131</sup> Larry Sasich, 2016

<sup>132</sup> 2015 ; 35(386) : 905

<sup>133</sup> [http://www.nytimes.com/2013/05/31/business/a-doctor-raises-questions-about-a-diabetes-drug.html?\\_r=0](http://www.nytimes.com/2013/05/31/business/a-doctor-raises-questions-about-a-diabetes-drug.html?_r=0)

<sup>134</sup> <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm343187.htm>

<sup>135</sup> JC St-Onge. *Les dérives de l'industrie pharmaceutique*, page 189

<sup>136</sup> Brauer et al. *CMAJ* 2015 ; 187(3) - doi: 10.1503/cmaj.140887

<sup>137</sup> *Prescrire* 2013 ; 33(352) : 138

« La triste réalité qui mériterait d’être un peu plus médiatisée, c’est que de tels produits se voient introduits sur le marché à des prix exorbitants qui reflètent bien davantage le lobbying d’associations de patients manipulées que leur réel coût de revient, moyennant une promesse d’espérance de vie dont la prétendue prolongation se chiffre, au mieux et moyennant moult contorsions statistiques, à *quelques semaines* seulement, au prix d’EIM proprement intolérables »<sup>138</sup>

\* En cardiologie :

Les **statines** en prévention *primaire* : certainement futiles. D’utilité intangible en prévention *secondaire* chez les femmes, ainsi que chez les hommes coronariens > 75 ans, en termes d’espérance de vie. Même chez les coronariens d’âge mûr la réduction de la mortalité de toutes causes (celle qui compte le plus pour les patients) est minuscule et demeure douteuse...

Les NNT pour la mortalité CV dépassent trop souvent le seuil de 50 à 100 personnes-année en situation expérimentale (et probablement le seuil de 75 à 200 personnes-année en situation de soins)...

Ce manque de signifiante clinique s’accompagne de coûts directs et indirects inacceptables, réduisant la qualité de vie, sans compter les EIM dont la fréquence (ad 18%) est sous-estimée par les prescripteurs, et les rhabdomyolyses parfois fatales. Le rapport bénéfice-risque est négatif et l’a toujours été, malgré des effets statistiquement significatifs sur des critères combinés dont l’hétérogénéité compromet leur validité

« Le paradoxe est que les pays où l’exposition aux statines est la plus élevée sont aussi parmi ceux qui ont la plus forte mortalité CV »,<sup>139</sup> les É-U occupent le 2<sup>e</sup> rang pour le taux de mortalité coronarienne avant 50 ans parmi les pays riches<sup>140</sup> - « Il serait facile d’économiser des fortunes – directement et indirectement en coût iatrogène - en restreignant les statines »<sup>141</sup> et pourquoi pas par un moratoire sur les cholestérolémies de dépistage !

Le **fénofibrate** (Lipanthyl<sup>TM</sup>), le **bézafibrate** (Befizal<sup>TM</sup>) et le **ciprofibrate** (Lipantor<sup>TM</sup>), trois fibrates aux EIM cutanés, hématologiques et rénaux, sans efficacité CV préventive prouvée [ on pourrait bien ajouter le **gemfibrozil**<sup>142</sup>]

\* Dans l’angor ou l’insuffisance :

L’**ivabradine** (Procoralan<sup>TM</sup>), car « que ce soit dans l’angor stable ou dans l’insuffisance cardiaque chronique, dès l’analyse du dossier d’évaluation clinique initiale de l’ivabradine, la balance bénéfices-risques est apparue défavorable en raison de ses effets indésirables cardiaques (et rétinien), non justifiés par une efficacité particulière »<sup>143</sup>, le **nicorandil** (Adancor<sup>TM</sup>), l’**olmésartan** (Olmotec<sup>TM</sup>) dans l’hypertension, la **trimétazidine** (Vastarel<sup>TM</sup>), tous les quatre à écarter

Un antiagrégant plaquettaire : le **clopidrogel** (Plavix<sup>TM</sup>), spécialité française, une superaspirine à peine supérieure et au prix exorbitant, prescrit trop souvent *hors indication*, notamment en dépassant la durée de traitement après la pose d’un stent coronarien à élution (il n’y a pas de preuves solides d’un avantage thérapeutique tangible - qualité et durée de vie - en prolongeant l’exposition au delà de 12, voire 6 mois)<sup>144</sup> ...

« Il serait facile d’économiser des fortunes – directement, et indirectement en coût iatrogène, en restreignant le Plavix<sup>TM</sup> »<sup>145</sup> - Sans compter les problèmes de rebond rencontrés au cours du sevrage

\* Dans le risque thromboembolique :

De nouveaux **anticoagulants oraux** à action directe encore insuffisamment évalués sur le terrain de façon impartiale: Pradaxa<sup>TM</sup> (**dabigatran**) dont le taux sanguin thérapeutique varie par un facteur de 5 d’où la nécessité d’ajuster la posologie par un dosage sanguin peu répandu et pour lesquels il n’y avait pas jusqu’à récemment d’antidote en cas d’hémorragie, et Xarelto<sup>TM</sup> (**rivaroxaban**), recommandé en une prise par jour malgré une demi-vie terminale de 5 à 9 heures...

<sup>138</sup> Marc Girard. <http://www.rolandsimion.org/spip.php?article275>

<sup>139</sup> Marc Girard. <http://www.rolandsimion.org/spip.php?article275>

<sup>140</sup> [http://www.nap.edu/catalog.php?record\\_id=13497](http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=13497)

<sup>141</sup> Marc Girard. <http://www.rolandsimion.org/spip.php?article275>

<sup>142</sup> <http://www.rolandsimion.org/spip.php?article275-nb23>

<sup>143</sup> Prescrire 2014 sur <http://www.prescrire.org/fr/3/31/49572/0/NewsDetails.aspx>

<sup>144</sup> Essai dit PRODIGY, résumé sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21095265>

<sup>145</sup> Marc Girard. <http://www.rolandsimion.org/spip.php?article275>

Les deux sont déconseillés par *Public Citizen* tant qu'une évaluation post-AMM crédible ne sera pas suffisamment rassurante. Commercialisé aux ÉU en octobre 2010, le Pradaxa™ suscita dès 2011 pas moins de 3 781 signalements d'EIM graves à la FDA, dont 2 367 hémorragies et 542 décès<sup>146</sup>

\* Pour dormir :

Le **zolpidem** (Stilnox™), spécialité française membre de la nouvelle classe des imidazopyridines, prétendument distincte des benzodiazépines ; chimiquement différent certes, mais malheureusement très similaire pharmacologiquement ; est proposé dans l'insomnie... « Les bases de données internationales s'accordent pour faire de cette spécialité l'une de celles qui exposent *le plus* aux phénomènes paradoxaux (phénomènes somnambuliques aux conséquences parfois catastrophiques) »<sup>147</sup> ...

C'est aussi le produit *le plus* souvent responsable des visites aux urgences aux É-U pour EIM par médication psychiatrique, chez l'adulte et chez les gens âgés

\* Dans l'Alzheimer :

Les **anticholinestérasiques** aux EIM persistants et parfois fatals, mais au *service médical rendu* futile ou transitoire ou trop modeste, sans retarder l'entrée en institution, sans ralentir l'évolution défavorable, sans réduction du fardeau des aidants ... « Il serait facile d'économiser des fortunes – directement et indirectement en coût iatrogène - en restreignant les anti-Alzheimer »<sup>148</sup> ... le **donépézil** (Aricept), la **galantamine** (Reminyl™), la **rivastigmine** (Exelon™) et la **mémantine** (Ebixa™) sont tous à écarter<sup>149</sup>

« Les médicaments de la maladie d'Alzheimer disponibles début 2015 ont une efficacité minime et transitoire. Ils sont peu maniables en raison d'EIM disproportionnés et exposent à de nombreuses interactions. Aucun de ces médicaments n'a d'efficacité démontrée pour ralentir l'évolution vers la dépendance et ils exposent à des effets indésirables graves, parfois mortels...

Or ils sont utilisés en traitement prolongé et impliqués dans des interactions dangereuses. Mieux vaut se concentrer sur l'aide à l'organisation du quotidien, le maintien d'activité, l'accompagnement et l'aide de l'entourage ...

Le donépézil, la galantamine, la rivastigmine, sont des anticholinestérasiques qui exposent à : des troubles digestifs dont des vomissements parfois graves ; des troubles neuropsychiques ; des troubles cardiaques, dont des bradycardies, des malaises et des syncopes, et des troubles de la conduction cardiaque...

La **mémantine**, un antagoniste des récepteurs NMDA du glutamate, expose à des troubles neuropsychiques tels qu'hallucinations, confusions, sensations vertigineuses, céphalées, conduisant parfois à des comportements violents, des convulsions » selon *Prescrire*.

\* En virologie :

Les **vaccins anti-VPH** contre certaines souches du virus du papillome humain qui prédisposent au cancer du col, vaccins hors de prix mais néanmoins remboursés mais sans démonstration directe de la prévention du cancer du col invasif, voire fortement recommandés dans certains milieux, et dont les signaux inquiétants de vaccinovigilance sont cavalièrement ignorés par l'establishment vaccinal...

Il serait facile d'économiser des fortunes – directement et indirectement en coût iatrogène - en restreignant les vaccins hors de prix<sup>150</sup>...

Dans la grippe, l'**oseltamivir** (Tamiflu™), au vu de la rétention manifeste d'information par son fabricant, « Mieux vaut, dans le doute et pour protéger les patients, ne pas utiliser ni prescrire ce médicament. Son AMM devrait être suspendue dans l'UE, et l'OMS devrait le retirer de sa liste des médicaments essentiels »<sup>151</sup> ...

<sup>146</sup> <http://www.aboutlawsuits.com/avoid-pradaxa-xarelto-public-citizen-44487/#sthash.1F8wvu6g.dpuf>

<sup>147</sup> Marc Girard. <http://www.rolandsimion.org/spip.php?article275>

<sup>148</sup> Marc Girard. <http://www.rolandsimion.org/spip.php?article275>

<sup>149</sup> *Prescrire* 2015 ; 35(376) : 150

<sup>150</sup> Marc Girard. <http://www.rolandsimion.org/spip.php?article275>

<sup>151</sup> *Prescrire* 2013 ; 33(354) : 261 <http://www.rolandsimion.org/spip.php?article275-nb23>



produit aux USA<sup>161</sup>. Bravo Canada, pour une fois. Encore une fois des morts et des invalidités résultent de l'introduction d'un me-too dans une famille pharmacologique au marché déjà encombré, sa prescription pour > 10 jours était hors-AMM (*off-label*)...

Belle démonstration du risque que fait courir à ses patients le gros prescripteur de nouveautés, le prescripteur sous influence, qui expose régulièrement ses patients à toutes les nouveautés soit d'emblée (en première intention) soit par remplacement (*switch*) même quand un produit standard convient déjà très bien au patient, et qui n'observe pas les directives de la monographie. D'où le mot d'ordre : '**Patients, tenez-vous loin des gros prescripteurs de nouveautés**'

#### **BUPROPION** Indication déconseillée

##### **bupropione**

= dénomination commune internationale (DCI) du Zyban™ proposé comme antitabagique, et du Wellbutrin™ proposé comme antidépresseur; c'est la même *bupropione* qui est le principe actif

##### L'ENVERS D'UN NOM

« Le promoteur du Zyban® a fait passer la DCI de l'*amfébutamone*, trop près structurellement de *amphétamine*, à *bupropione*, ce que la revue *Prescrire* dénonçait en 2002 dans un article intitulé *Amfébutamone devenue discrètement bupropione*<sup>162</sup>.

L'industrie peut-elle exercer des pressions sur l'OMS pour modifier ses normes de nomenclature? On le croirait, il n'y a pas d'autre explication plausible

#### **CANAGLIFLOZIN (Invokana) AND AMPUTATIONS** *EIM paradoxal – Produit dangereux*

\* There is a doubling of the frequency of toe (or lower leg) amputations in two trials of canagliflozin. Causality has not been established but raises suspicion about the entire class of gliflozins (SGLT2 inhibitors). In 2017 the FDA requires a prominent black box warning in the label. Diabetic ketoacidosis has also been reported. NNH estimated at 333 patient-years for both ADRs. Benefit-risk balance is negative enough to offset purported cardiovascular risk reduction and null effect on total mortality.<sup>163</sup>

##### **canagliflozine et amputations**

#### **CANCER CHEMOTHERAPY OVERUSE**

« Many irregularities and competing interests in pharma, in trials, in government approval, and in the clinical use of cancer drugs impact ethically on the care and costs of patients with cancer. Non-representative clinical trials with imprecise endpoints and misinformed patients with unrealistic expectations compel interventions that are mostly not in their best interests...

Spending a six figure sum to prolong life by a few weeks or months is already unaffordable, and inappropriate for many of the 20% of the (Western) population who will almost inevitably die from solid tumour metastases.

Ethical cancer care demands empowerment of patients with accurate, impartial information followed by genuinely informed consent in both the clinical trial and therapeutic settings. Intensified prevention, earlier detection, more prompt and radical treatment of localised and regional disease, together with highly skilled, earlier, supportive care are the important yet underfinanced priorities in cancer control.

Ethical impediments to sound practice need to be addressed and corrected. Above all, the efficacy bar for approval needs to be raised for both new and existing cancer drugs by using more meaningful statistical and disease specific criteria of risk-benefit and cost-benefit.

Finally, aggressively targeting the less than ethical actions of stakeholders in the heavily veiled medical-industrial complex may be the only way forward: current market driven rather than health driven priorities and practices do not benefit cancer patient. In conclusion :

- a) Advances in chemotherapy have contributed little to population cancer survival.
- b) Responses in clinical trials may not apply to patients treated in the community.
- c) Evaluation outside trial centres is essential to ensure that scarce resources are not squandered.
- d) Stricter approval criteria are needed to achieve ethical treatment and reduce cancer costs.
- e) Ethical informed consent and empowerment of patients must be promoted<sup>164</sup> »

#### **surutilisation de la chimiothérapie anticancéreuse**

<sup>161</sup> [hc-sc.gc.ca/francais/protection/mises\\_garde/1998/98\\_39f](http://hc-sc.gc.ca/francais/protection/mises_garde/1998/98_39f) consulté 7 avril 2005

<sup>162</sup> *Rev Prescrire* 2002;22(226):191

<sup>163</sup> *Rev Prescrire* 2018 ; 38(415) : 376

<sup>164</sup> Peter H Wise. *BMJ* 2016; 355: i5792 - <http://www.bmj.com/content/355/bmj.i5792>

## CANNABINOIDS FOR CHRONIC PAIN

« In the Cochrane review withdrawals due to adverse effects were increased with cannabis; number needed to harm (NNH) = 25 (16 to 50). In the Canadian review adverse effects caused more patients to stop treatment, NNH ranged from 8 to 22. Individual adverse events were very common, including dizziness (NNH = 5), sedation (NNH = 5), confusion (NNH = 15), and dissociation (NNH = 20). "Feeling high" was reported in 35% to 70% of users... At the present time we lack good evidence that any cannabis-derived product works for chronic pain.<sup>165</sup> »

### cannabinoïdes contre la douleur chronique

## CERIVASTATIN (Baycol, Lipobay ; Cholstat ; Stalator) Médicament mortel – Retrait criminellement tardif

« On 9.8.2001, following the death of 52 patients, Bayer decided to withdraw its star cholesterol-lowering drug, cerivastatin »  
**cérivastatine**

\* une statine hypocholestérolémiante de plus associée à des *milliers* de rhabdomyolyses et dont une *cinquantaine fatales* AMM en 1997 (UE ; É.-U.). Sortie du marché en 2001 (mondialement) – En FR environ un demi million de personnes y ont été exposées avant le retrait

« L'histoire des statines a été marquée dramatiquement par la cérivastatine (Stalator, Baycol) retirée en 2001 à cause d'un nombre de rhabdomyolyses (ruptures et hémorragies musculaires, myoglobulinurie et insuffisance rénale) 60 fois plus élevé que pour les autres statines, risque certes très rare mais que Bayer connaissait et n'a reconnu qu'avec **4 ans de retard** et **52 d'accidents mortels** »<sup>166</sup>

« Sortie du marché en 1997 et commercialisée par GSK, elle donnait 80 fois plus de rhabdomyolyses que l'atorvastatine (Lipitor) et a été retirée en catastrophe mais seulement en 2001 alors que Bayer connaissait le risque »<sup>167</sup>, soit 4 ans trop tard et après des centaines de décès

## CISAPRIDE (Propulsid, Prepulsid)

serotonin 5-HT4 receptor agonist

« 8 infants died during clinical trials in 1989... Is that normal ?<sup>168</sup> »

### cisapride

\* neuroleptique contre les rots, les régurgitations, associé à des arythmies (torsades de pointe) dont plus de **130 fatales** AMM en 1990 (CA) ; 1993 (USA). Sortie en 2000 (USA, UK, CA)

\* Commercialisé 6,6 ans aux É.-U., 10 ans au Canada ; en 2000 en FR on impose des restrictions d'emploi au lieu de retirer du marché

\* En 2007 le produit se vendait encore dans 76 pays différents sous différentes marques

\* Une lecture indispensable sur ce produit maudit : *Death by Prescription* par Terence Young ou son excellente traduction *Mourir sur ordonnance* chez Écosociété (Montréal). Se lisent comme un roman sauf que tout est vrai

## CLADRIBINE (Movectro, Mavenclad)

### cladribine

\* Déconseillé par *Prescrire*, trop d'infections et de cancers associés, dans la sclérose en plaques<sup>169,170</sup>

## CLOPIDOGREL ADDITION TO ASPIRIN IN MYOCARDIAL INFARCTION Insignifiance clinique – Méga-essai

### ajout du clopidogrel (Plavix™) à l'aspirine dans l'infarctus du myocarde

\* L'ajout réduit statistiquement la mortalité globale à 15 jours selon le méga-essai *Commit*<sup>171</sup> sur 45 852 infarctus avec sus-décalage ST, environ 5 décès de moins pour 1000 patients traités;<sup>172</sup> mais le NNT est de 200, le taux d'inefficacité est de 99,5%, et 199 patients sont ainsi traités pour rien, à couts non négligeables...

Bel exemple de méga-essai requis pour démontrer un bénéfice clinique non significatif dans l'infarctus aigu et soumettre une demande d'AMM dans une nouvelle indication...

<sup>165</sup> <https://mailchi.mp/ti/therapeutics-letter-115cannabinoids-for-chronic-pain?e=497ed25e42>

<sup>166</sup> Even, page 95

<sup>167</sup> even, page 279

<sup>168</sup> Terence Young, 2017

<sup>169</sup> *Rev Prescrire* 2018 ; 38(416) : 419

<sup>170</sup> *Prescrire* 2019 ; 39(424) : 105

<sup>171</sup> *Lancet* 2005 ; 366 : 1607

<sup>172</sup> *Prescrire* 2007 ; 27(281) : 169

## CLOPIDOGREL IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

« Clopidogrel (Plavix™) plus standard care compared with standard care alone had little or no effect on all-cause or CV mortality or on MI but increased serious bleeding in patients with chronic kidney disease suffering from acute coronary syndromes or undergoing percutaneous coronary intervention »<sup>173</sup>, according to a 2012 meta-analysis

### le clopidogrel dans la maladie rénale chronique

## CLOPIDOGREL OR LOW DOSE ASPIRIN ? *Antiagrégant plaquettaire – Prévention secondaire*

« Prescribing any other agent [ than aspirin ] to interfere with blood clotting, such as clopidogrel (Plavix™) is buying into the most marginal of benefit/risk ratios »<sup>174</sup>

### clopidogrel ou aspirine faiblement dosée ?

\* Le clopidogrel ne serait-il qu'une super-aspirine à prix exorbitant ?

## CLOPIDOGREL EARLY DISCONTINUATION REBOUND EFFECT

### *Cardiologie - Surmédication*

\* After implantation of a drug eluting coronary stent :

« Interruption of antiplatelet drugs has been shown to be deleterious in several contexts, particularly drug eluting stent thrombosis after clopidogrel (Plavix™) discontinuation. However, the impact of discontinuation is less clear after the study by Kimura et al.<sup>175</sup> which casts doubts about the actual role of thienopyridines associated with aspirin for preventing stent thrombosis...

Likewise, in another registry<sup>176</sup> **clopidogrel discontinuation was not associated with stent thrombosis when it occurred later than 6 months after DES implantation** ... The absence of risk of major CV events associated with antiplatelet treatment discontinuation found in the present study may be explained by several reasons »

\* Clopidogrel has a reversible effect and a half-life of 8 hours and needs tapering (contrary to aspirin which exerts an irreversible action and whose half-life of 7 days is that of the platelet turnover)

### effet rebond de l'interruption précoce du clopidogrel

\* L'utilité du clopidogrel, utilisé en prévention de thrombose du stent à élution, décroît avec le temps après implantation. Le service médical rendu par la poursuite du traitement après 6 mois, et surtout après 12 mois, demeure controversé selon des experts indépendants du fabricant, sans compter les coûts associés au produit et au traitement des hémorragies médicamenteuses

## COMBINED HORMONAL SUBSTITUTION THERAPY : PRAGMATIC FINAL WORDS FROM THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE

« The WHI didn't give estrogen and progestin to women going through menopause. The women were specifically chosen to be post-menopausal, for a reason. Giving estrogen and progestin to women in menopause is an effective way to treat hot flashes and this (treatment) use of the drugs was not what the study was looking at; treating hot flashes with hormones is relatively short-term and everybody knows that it works...

The practice in question was post-menopausal use of the same drugs to prevent age-related diseases (heart disease, breast cancer, cognitive decline, osteoporosis, etc.) — because drug companies and doctors were encouraging women to continue taking the drugs indefinitely in order to stay “feminine forever”, and many were assuming HT was a drug they should take for the rest of their lives in the interests of looking after their health »<sup>177</sup>

### **Lecture pragmatique des résultats définitifs de la Women's Health Initiative sur l'hormonothérapie substitutive combinée**

\* Ce magistral essai sur l'hormonothérapie substitutive (HTS) estroprogestative, contrôlé par tirage au sort, double insu et comparaison au placebo, fut conduit grâce à un financement public étatsunien, pour quantifier l'efficacité et la sécurité à long terme avec une précision inatteignable même par les meilleures études observationnelles...

Ce sont 16 608 américaines post-ménopausées âgées de 50 à 79 ans et sans hystérectomie qui reçurent soit la spécialité orale combinée Prempro™ contenant 0,625 mg d'estrogènes équins sulfoconjugués (Premarin™) et 2,5 mg d'acétate de

<sup>173</sup> SC Palmer et al. <http://www.annals.org/content/156/6/445.abstract>

<sup>174</sup> Hadler, *Rethinking Aging*, page 53

<sup>175</sup> *Circulation* 2009 ; 119 : 987

<sup>176</sup> Airolidi F et al. *Circulation* 2007 ; 116 : 745

<sup>177</sup> Sharon Batt, 2016

médroxyprogestérone (Provera™), soit son placebo... L'essai fut arrêté prématurément en 2002 après 5,6 ans par un surplus minime de cancers du sein et d'autres risques ayant atteint un seuil arbitraire de signification statistique<sup>178</sup>

Dans une optique *explicative*, les résultats seraient présentés en *risques relatifs* avec leur signification statistique. Bien qu'utiles aux chercheurs, ce ne sont pas les chiffres dérivés dont ont besoin le soignant et sa patiente. Dans une optique *pragmatique*, le calcul des *Nombres nécessaire de traiter* (NNT) pour observer un bienfait et le *Nombre de sujets à exposer* (NNH pour *Number Needed to Harm*) pour observer un méfait, sont les chiffres dont le prescripteur a besoin comme outil décisionnel...

Sans oublier *son expérience clinique, les valeurs de la patiente et le reste de la documentation médicale sur l'HTS...*

En résumé, pour 2 femmes sur 7 soulagées de leurs bouffées vasomotrices dès la première année et 1/26 évitant de nouvelles arthralgies, 1/15 éprouve des tensions mammaires et 1/18 présente une incontinence urinaire hebdomadaire de plus que sous placebo...

Chiffres utiles à connaître *avant* d'amorcer un traitement symptomatique mais néanmoins inutiles *après* quelques mois alors que la patiente constate si les bénéfices escomptés sont au rendez-vous et font pardonner les inconvénients possibles...

Dans l'optique d'un usage au long cours, aucune *réduction* du risque des 25 pathologies étudiées ne semble assez grande pour en justifier une indication principale...

Dans la même optique, aucune *élévation* observée du risque des 25 pathologies étudiées ne semble assez grande pour contre-indiquer une HTS estroprogestative symptomatique chez une patiente ressemblant aux participantes à la WHI et souffrant de bouffées de chaleur de modérées à sévères durant sa ménopause. Hormi en présence

- a) de *prédispositions* particulières à la patiente,
  - b) d'un *âge* trop avancé ou
  - c) d'une posologie indument *prolongée*, ...
- toutes situations susceptibles de renverser la balance bénéfice-risque »

#### **CYPROTERONE (Androcur) Médicament cancérigène cyprotérone**

\* risque rare de méningiome, EIM de type 'dose cumulée-dépendant'. Signal européen en 2009. Libellé en 2011. Risque relatif de 7 fois (+700%) chez les femmes traitées à fortes doses > 6 mois, RR augmenté de 20 fois après 5 ans de traitement. Noter que *Diane 35* en contient, mais la dose est moins forte

#### **DACLIZUMAB Retrait de pharmacovigilance – Médicament mortel daclizumab (Zybryta)**

\* En 2016 la Fda et l'EMA l'autorisent malgré des avis défavorables de leurs experts, pour hépatites parfois **fatales**

\* En 2017 nouvelle alerte dans l'UE, une hépatite fulminante **fatale**

\* En mars 2018 retrait du marché (*withdrawal*) et rappel des tablettes (*recall*) par l'EMA et le fabricant pour encéphalites (12 dont 3 **fatales**) en plus des hépatites. – « Des morts à cause d'une AMM injustifiée<sup>179</sup> »

Note : belle démonstration à l'effet que quelques notifications cohérentes et de forte imputabilité suffisent pour remettre en question un produit ou une indication et doivent mener à des actions réglementaires sans attendre des études expérimentales ou observationnelles alors que la patientèle demeure exposée à un produit trop dangereux pour le bénéfice attendu

#### **DEADLY DRUGS WITHDRAWN médicament mortels retirés**

\* 114 produits mortels ont été retirés du marché entre 1953 et 2013<sup>180</sup>

#### **DENOSUMAB (Prolia) Indication injustifiée**

« In the FREEDOM trial, as compared with placebo, denosumab (Prolia™) reduced the risk of new radiographic vertebral fracture, with a cumulative incidence of 2.3% in the denosumab group, versus 7.2% in the placebo group over 3 years », <sup>181</sup> an absolute

<sup>178</sup> Manson et coll. *JAMA* 2013; 310(13): 1353

<sup>179</sup> *Rev Prescrire* 2018 ; 38(415) : 330

<sup>180</sup> Onakpoya et al. *BMC Medicine* 2016 ; 14:10 - DOI 10.1186/s12916-016-0553-2 -

<https://bmcmecine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-016-0553-2>

<sup>181</sup> Cummings et al. *N Engl J Med* 2009; 361(8): 756 - doi: 10.1056/NEJMoa0809493 - summary at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=cummings+freedom+nejm>

risk reduction of 4.9% in 3 years, or 1.6% per patient-year ; the resulting NNT is 62 patient-years ( $100 / 1.6 = 0.63$ ) and an annualized inefficacy rate of 98.4% ( $100 - 1.6 = 98.4$ ) under experimental conditions. The annual NNTs for nonvertebral fractures and hip fractures exceed 100 and the NNTs in usual care are predictably higher. And unlikely to justify the ADRs, the constraints and the costs

#### **dénosumab**

\* déconseillé dans l'ostéoporose par *Prescrire* depuis 2011 : « On ne prend pas un anticorps monoclonal immunodépresseur pour lutter contre l'ostéoporose... avec des risques d'endocardite, arthrite et cancers<sup>182</sup> » - Vient de s'ajouter un effet rebond suspecté dès 2015<sup>183</sup>; même l'autorité Suisse a réagi : L'alerte lancée par le médecin-chef en maladies osseuses Olivier Lamy a été entendue par Swissmedic et en 2017 la notice change enfin : les dangers liés à l'arrêt sont clairement indiqués et l'usage à titre préventif du médicament déconseillé<sup>184</sup>. Déjà 11 cas rapportés en France depuis 2011 selon l'Ansm en 2018

\* dans l'essai FREEDOM les bénéfices sur des critères cliniques plutôt que substitutifs (fractures non vertébrales, fractures de la hanche) furent moindres et les NNT annualisés dépassent la centaine... Malgré les fractures atypiques du fémur, les ostéonocées de la mâchoire<sup>185</sup>, les retards de consolidation, les hypocalcémies, des dermatoses, des infections, tous des EIM libellés, cet anticorps monoclonal est autorisé par la FDA et d'autres agences dans la prévention *primaire* chez les femmes ménopausées, signe que la FDA protège plus l'industrie que les femmes ménopausées sans antécédent fracturaire

#### **DEXFENFLURAMINE (Isomeride ; Redux, Adifax)**

##### **dexfenfluramine**

NDT : c'est le 'fen' de l'association 'fen-phen'

\* un coupe faim amphotaminique de plus, associé à des valvulopathies, des hypertensions pulmonaires, des **morts**

AMM en 1985 (FR); 1993 (NZ) ; 1996 (USA) ; 1997 (CA)

Sortie du marché en 1997 (UE; USA; BE), 1998 (UK)

Commercialisé 16 mois aux É.-U., environ 2,3 M de patients exposés

\* l'exploitant a dû verser 3,75 M \$ pour régler un recours collectif aux É.-U.

#### **DEXTROMETHORPHAN-QUINIDINE (Nuedexta) Produit trop cher – Utilité douteuse**

##### **dextrométhorphane-quinidine**

\* Association fixe indiquée dans la labilité émotionnelle du syndrome pseudobulbaire (dite aussi *affect pseudobulbaire*). Ce sont des crises de pleur ou de rire soudaines, fréquentes, exagérées et incontrôlables, composantes sémiologiques du syndrome pseudobulbaire.

\* Le terme d'*affect pseudobulbaire* (pseudobulbar affect) ressemble à une maladie inventée pour promouvoir le Nuedexta de la firme Avanir (Californie) alors que ce n'est qu'un symptôme neuropsychique de plusieurs maladies neurologiques.

\* Payer 700 \$ US par mois (en 2017) semble cher, sans compter la surveillance électrocardiographique (QT allongé) et les risques d'interactions cinétiques (cytochrome 2D6). Pour 20 \$ US (**35 fois** moins cher) on peut se procurer séparément les deux principes actifs génériques : bromhydrate de dextrométhorphane monohydraté 20 mg (opioïde d'utilité incertaine comme antitussif) et sulfate de quinidine dihydraté 10 mg (antiarythmique sous-dosé).

\* Autorisé aux É.-U. depuis le 29.10.2010, malgré une évaluation clinique insuffisante à plusieurs points de vue.

\* L'AMM est *retirée* de l'UE (pour raisons dites commerciales) le 15.2.2016<sup>186</sup> par le titulaire européen Jensen qui avait obtenu l'homologation de l'Ema le 24.6.2016

#### **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**

<sup>182</sup> *Rev Prescrire* 2011 ; 31(329) : 167

<sup>183</sup> Tsoardi et al. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28789921>

<sup>184</sup> <https://www.rts.ch/info/sciences-tech/medecine/9271208-l-osteoporose-au-coeur-d-un-scandale-decouvert-a-lausanne.html>

<sup>185</sup> Alan Cassells. <http://www.focusonvictoria.ca/janfeb2018/will-sunshine-finally-come-to-bc-r13/>

<sup>186</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2016/03/WC500203195.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/03/WC500203195.pdf)

« Les données actuellement disponibles indiquent une augmentation du risque d'évènements *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'évènements 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 »<sup>187</sup>

#### DIET DRUGS' BLACK LIST

« New medications for weight loss are too dangerous to use », so reminds us *Worst Pills, Best Pills* in 2017

\* It is the infamous list of weight-loss drugs, mostly appetite-suppressants aka anorectics or anorexigenic drugs, but some reduce absorption of food while others increase metabolism

« In 1997, the *infamous* diet drug 'fen-phen' was pulled from the market after reports of fatal heart-valve problems in some users. Another diet pill, Meridia, was pulled from the U.S. market in 2010 after being linked to heart problems »

#### liste noire des produits amaigrissants

\* Noter que ce sont surtout des anorexigènes, des coupe-faim, mais il y a aussi des réducteurs de l'absorption alimentaire et des stimulants du métabolisme

« Depuis une dizaine d'années, en France, toutes les spécialités à base d'amphétaminiques pour faire maigrir ont été retirées du marché, avec un retard désastreux, notamment pour le *benfluorex* (Mediator) »<sup>188,189</sup>

a) **aminorex**, anorexigène retiré pour hypertension artérielles pulmonaires

b) **fen-phen**, association de *phenfluramine* et *phentermine*, retirée en 1997 suite aux rapports spontanés de valvulopathies chez certaines usagères, belle démonstration de l'irremplaçabilité de la notification spontanée dans l'organisation de la pharmacovigilance. On démontra aussi un risque d'hypertension pulmonaire

c) **fenfluramine** (Pondimin, Ponderal), principe actif de l'association dite *fen-phen*, considéré responsable de valvulopathies et d'hypertensions pulmonaires. Approuvée par la FDA en 1973, vendu 24 ans mondialement avant son retrait en 1997. Forme racémique de la dexfenfluramine.

d) **dexfenfluramine** (Isomeride, Redux) possède le même profil pharmacologique que la *fenfluramine* avec un peu moins d'EIM et fut approuvé aux USA en 1996 puis retiré en 1997 suite aux lésions valvulaires associées au *fen-phen* ; aussi responsable d'hypertensions artérielles pulmonaires primitives

e) **rimonabant** (Acomplia), modificateur central de l'appétit, antagoniste cannabinoïde autorisé en 2006 par l'EMA qui le suspend en octobre 2008, après 2 ans ; jamais autorisé aux USA ni au CA. Pour motif de pharmacovigilance neuropsychiatrique (dépressions, idées suicidaires, suicides)

f) **sibutramine** (Meridia, Reductil), coupe-faim retiré en 2010 – USA, UK, CA, AU, UE (fin janvier) – pour motif de pharmacovigilance cardiovasculaire (AVC, IDM non fatal), environ 9 ans après commercialisation

g) **orlistat** (Xenical, Alli) – La FDA autorise la vente libre en 2007 de ce réducteur d'absorption des graisses, mais en 2010 ajoute au RCP la toxicité hépatique, très rare mais parfois grave... En 2010 la liste des EIM s'allonge, hypothyroïdie, convulsions par interaction avec antiépileptiques, pancréatites, hyperoxaluries nocives pour les reins<sup>190</sup>

Dans un essai chez des ados obèses, l'incidence de fractures osseuses fut de 6% dans le groupe *orlistat* contre 2,8% dans le groupe placebo, soit une augmentation du risque absolu de +3,2% et un NNH de 31 patients, probablement par malabsorption marquée de vitamine D (liposoluble) car le produit fait maigrir en inhibant la lipase pancréatique et en conséquence l'absorption intestinale des graisses... Déconseillé par Prescrire

h) **benfluorex** (Mediator) retiré en France en 2009, avec un retard désastreux, 33 ans après l'homologation et des centaines de morts (de trop), d'où l'expression *le scandale du Mediator* déclenché par la pneumologue lanceuse d'alerte renommée Irène

<sup>187</sup> JL Montastruc, 2013 - BIP31.fr

<sup>188</sup> *Rev Prescrire* 2012 ; 32(343) : 327

<sup>189</sup> *Rev Prescrire* 2017 ; 37(400) ; 105

<sup>190</sup> *Rev Prescrire* 2010 ; 30(317) : 187

Frachon ...

Suivi d'une restructuration houleuse (mais encore insatisfaisante) de l'Afssaps rebaptisée Ema et de la mise en accusation criminelle du pdg de Servier en 2011, toutefois décédé durant les procédures pénales.

Voir l'entrée FENFLUOREX dans l'annexe SCANDALES & TRAGÉDIES.

i) **phentermine** (Fastin, Ionamin) était l'anorexigène le plus utilisé dans le monde depuis le début des années 2000 même si c'est un dérivé amphétaminique avec son lot d'EIM cardiaques et neuropsychiques – Autorisée aux USA en 1959 ; récemment ré-autorisée par la FDA en juillet 2012<sup>191</sup> en association à doses fixes avec l'antiépileptique topiramate (Epitomax), sous le nom de Qsymia : c'est une pure *aberration*<sup>192</sup>. Vendu en France de 1962 à 1988, soit 26 ans.

j) **phénylpropanolamine**, associé à des AVC ; principe ajouté à plusieurs associations contre le rhume

k) **ephedra**, une cathécolamine, retirée par la FDA en 2004 à cause du risque d'hypertension artérielle entraînant des AVC

l) **lorcaserine** (Belviq®), un agoniste 5-HT2C autorisé de justesse par la FDA en 2012 pour des cas d'obésité morbide, malgré une augmentation relative de 16% du risque de valvulopathie par action latérale sur les récepteurs 5-HT2B. Risque inacceptable selon Prescrire<sup>193</sup>. Refusé dans l'UE par L'Ema. Toujours vendu aux É.-U. en 2018 en monothérapie ou pire, associé à la phentermine

#### **DIETHYLPROPION / AMFEPRAMONE (Tenuate, etc.) AND VALVULOPATHIES Retiré puis réintroduit en Europe en 2000** **diéthylpropion / amfépramone**

\* Amphétaminique proposé comme anorexigène dans l'obésité, il est retiré par la Commission européenne en mars 2000 suite à une recommandation du *Committee for Proprietary Medicinal Products* à cause du risque de valvulopathie et surtout par l'absence de preuve d'efficacité à long terme contre l'obésité. Suit une injonction du fabricant auprès de la Cour de première instance, celle-ci prend parti pour le fabricant et renverse pour la première fois une décision de la Commission européenne basée sur une recommandation du CPMP.<sup>1</sup> Le produit fut réautorisé en décembre 2000. Une aberration. Disponible en Amérique sur ordonnance depuis 1959 et générique depuis 2010

NDT : le terme amfépramone n'est pas utilisé par les promoteurs, pour cacher le caractère amphétaminique du produit

#### **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 déchues**

\* 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: <sup>194</sup>

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);

h) Lotronex® (alosetron) ;

i) Rapion® (rapacuronium)

#### **DIVERSION AND MISUSE**

**détournement et mésusage / et abus**

\* La crise des opioïdes aux É.-U. est un cas d'école (fin de décennie 2010) avec le fentanyl surtout ; mais une partie des ventes

<sup>191</sup> <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm312468.htm>

<sup>192</sup> Bruno Toussaint. BMJ 2013;346:f3026

<sup>193</sup> Rev Prescrire 2014 ; 34(364) : 99

<sup>194</sup> Lasser. JAMA 2002; 287 : 2215

sont légales, témoignant d'une surprescription médicale et d'une négligence des pharmaciens

## **DROPERIDOL**

### **dropéridol (Droleptan)**

Restrictions en 1997 – Retrait mondial en 2001 pour arythmies

### **DROSPIRENONE** *Pharma-co-dépendance réglementaire (É.-U.)*

« Fifteen-year-old Katie Ketner had her gallbladder removed after taking Yaz™, Susan Gallenos had a stroke and part of her skull removed [to treat a hematoma] and Michelle Pflieger, 18, collapsed and died of a pulmonary thromboemboli. The FDA could have held hearings into the safety of the Yaz™ ingredient, *drospirenone*, as early as 2002, instead of in December 2011.

That's when, in 2002, the newsletter *Worst Pills Best Pills* (WPBP) warned that *drospirenone*, just approved in the pill Yasmin™, 'has never before been marketed in the US,' and could cause 'serious heart and other health problems such as a change in acid balance of the blood and muscle weakness'

But instead of investigating the drug 9 years ago, the FDA decided to *ban* the WPBP editor, Sidney Wolfe, head of the *Public Citizen Health Research Group*, from voting in December 2011 at the Yaz™ hearings, because the newsletter had termed the drug a 'do not use' in 2002. The FDA accused Wolfe of an *intellectual conflict of interest* (sic). This is not the first time the FDA silenced Dr Wolfe<sup>195</sup> »

### **drospirénone**

\* Cette histoire démontre le penchant pour l'industrie devant ses faits dérangeants et l'utilisation du baillon d'un expert externe redouté

## **ENCAÏNIDE (Encaid)**

### **encaïnade**

*Tragédie*

\* utilisé contre les arythmies ventriculaires asymptomatiques post IDM (extrasystoles) et associé à des *dizaines de milliers - peut-être 50 000* - arythmies **mortelles**, en incluant les victimes de la flécaïnide

Entré en 1986 aux É.-U., sorti en 1991, commercialisé 4,7 ans. Le problème des arrêts cardiaques irréversibles est relié aux meneurs d'opinion en cardiologie, pas à un fabricant ; il a fallu une recherche *expérimentale* au financement *public* pour découvrir le risque mortel de cette indication, l'essai dit CAST. La description des événements est superbement présentée par Thomas Moore dans son livre *Deadly Medicine*

## **EQUINE ESTROGENS + BAZEDOXIFEN (Duavive ; Duavee) Déconseillé pour l'instant**

### **estrogènes équins + bazédoxifène**

\* sorte de me-too du Premarin mais avec un nouveau progestatif, *Prescrire* le déconseille<sup>196</sup>, tout comme *WorstPillsBestPills*<sup>197</sup> (É.-U.) parce que les risques, notamment thromboemboliques, sont insuffisamment évalués en 2017

## **ERENUMAB (Aimovig) Migraine**

### **érenumab**

\* bien que approuvé par la FDA, ne sera pas remboursé au Québec par le régime public (2019) : efficacité trop modeste et 30 fois plus cher que la compétition par d'autres classes médicamenteuses

## **ERGOCALCIFEROL (Uvestérol D) (FR) Suspension tardive – Médicament mortel – Excipients défectueux**

### **ergocalciférol**

\* Utilisé chez les nouveaux-nés et nourrissons en carence de vitamine D

\* Les problèmes de la formulation connus depuis 1996

\* Modification du conditionnement et des précautions en 2006

\* Nouvelle mise en garde en 2010

\* Alerte par *Prescrire* en 2011 suite à 23 malaises graves notifiés chez nourrissons

\* Suspension le 6.1.2017 en France, après la mort d'un nouveau-né

\* Le scandale réside dans le fait que d'autres formulations appropriées sont disponibles

<sup>195</sup> Martha Rosenberg. Site <http://www.opednews.com/articles/In-Shocking-Pharmalateral-by-Martha-Rosenberg-111213-278.html>

<sup>196</sup> *Rev Prescrire* 2017 ; 37(401) : 167

<sup>197</sup> WPBP 2015 Sept, 3-5

### **ESTRADIOLS (Climacteron)**

= testosterone, dianthate & benzoate, in menopause

\* associated with endometrial hyperplasia and risk of cancerisation

#### **estradiols**

AMM de l'indication en 1961 (CA). Sortie du marché en 2005 (CA). Commercialisés 44 ans au CA

### **ETEPLIRSEN (Exondys 51) AMM prématurée par complaisance aux É.-U. – Médicament orphelin**

\* In exchange for submitting NDAs for orphan pediatric diseases, FDA offers 'vouchers for accelerated approvals' of other new drugs ; for example Exondys was *complacently* approved in 2016 without clinical evidence against Duchenne dystrophy by an FDA executive after only 3 trials on a surrogate endpoint in 12 and 13 patients (sic) and a negative evaluation by its own in-house experts. The vouchers can be traded to other developers for around \$350 M in 2016.

« It's not only how diseases come to be classified as rare that is an issue, it's also the methods used in clinical trials to test the drugs. For example, the FDA approved eteplirsen, marketed as Exondys 51, for the treatment of Duchenne muscular dystrophy, a muscle-wasting disease that affects boys and leads to death at about age 26. The treatment costs US\$300,000 a year. The approval was based on a trial that only involved 12 people and only looked at changes in the level of a particular muscle protein — changes that are actually unlikely to yield any meaningful clinical benefit<sup>198</sup>. » (The drug is not approved in Canada in 2019)

« Take the controversy surrounding a drug for Duchenne muscular dystrophy. Studies did not show a clear benefit to the drug and an FDA advisory committee voted against approving it, but patient advocacy groups pushed for the drug. After much infighting, the drug was granted accelerated approval in the fall 2016 by the agency's top drug-review official, and Commissioner Califf allowed the decision to stand<sup>199</sup> »

#### **étéplirsen**

NOTE : il est inconcevable d'accorder des 'laissez-approuver rapidement' pour quelque motif administratif que ce soit. Dans la liste noire de *Prescrire*<sup>200</sup>.

### **EYE DROPS, FATAL Médicaments mortels – Absorption systémique – Administration fautive**

#### **collyres fatals**

\* Aussi improbable à première vue (sans jeu de mot), il y a de rarissimes décès bien documentés et définitivement imputés (4/4) à l'absorption systémique de gouttes ophtalmiques. Il a été observé des asthmes *fatals* suite à des gouttes de bêta-bloquant (timolol...), des aplasies médullaires *fatals* après collyres de chloramphénicol (indication retirée), des *morts* de nourrissons après instillation de mydriatiques... Pour minimiser l'absorption systémique il faut comprimer les coins internes de l'œil après l'application

\* Clairement, l'enseignement des maladies médicamenteuses et une réglementation serrée des notices s'avèrent indispensables

### **FEBUXOSTAT (ADENURIC ; ULORIC) IN HYPERURICEMIA Médicament mortel – Liste noire**

\* approved against hyperuricemia from *tumor lysis syndrome* in hematologic malignancies

#### **fébuxostat dans l'hyperuricémie**

\* dans le syndrome de lyse tumorale des hémopathies malignes

AMM en 2008 (UE), en 2009 (É.-U.). Déconseillé par *Prescrire*<sup>201</sup> en 2016, pour augmentation de la **mortalité** dans cette indication

### **FENFLURAMINE (Ponderal, Pondimin)**

#### **fenfluramine**

\* un coupe faim amphétaminique de plus associé à des valvulopathies, des hypertensions pulmonaires, dont plusieurs **fatals**  
AMM en 1973 (USA). Sortie du marché en 1997 (USA) et en 1998 (UK). Commercialisé 24 ans aux É.-U., environ 6,9 M de patients exposés. Noter que c'est le 'phen' de l'association 'fen-phen' ; l'exploitant a dû verser 3,75 M \$ pour compenser les torts subis aux É.-U.

### **FENFLURAMINE (Pondimin)**

*Retrait du marché*

<sup>198</sup> Lexchin J, 2019 - <https://theconversation.com/federal-budget-a-canadian-drug-agency-and-rare-disease-funding-are-not-enough-113976>

<sup>199</sup> [https://www.washingtonpost.com/news/to-your-health/wp/2016/12/29/the-head-of-the-fda-defends-the-importance-of-drug-effectiveness/?utm\\_term=.81938fe04b12](https://www.washingtonpost.com/news/to-your-health/wp/2016/12/29/the-head-of-the-fda-defends-the-importance-of-drug-effectiveness/?utm_term=.81938fe04b12)

<sup>200</sup> *Rev Prescrire* 2017 ; 37(401) : 213

<sup>201</sup> *Rev Prescrire*, 2016; 389: 177

## **fenfluramine**

\* En 1995, l'étude IPPHS, dirigée par Lucien Abenham, démontrait une association sans équivoque entre fenfluramines et hypertension artérielle pulmonaire. Le retrait fut scandaleusement tardif, précurseur de celui de l'infâme Mediator

\* Par exemple Manson & Faich rédigèrent - sans divulguer leurs liens d'intérêt avec le fabricant Servier et le distributeur Wyeth - un éditorial<sup>202</sup> dans le *New England* en faveur des coupe-faim malgré leur corrélation avec l'hypertension pulmonaire (le risque relatif approché est de 23 fois !) révélée par l'enquête internationale cas-témoins menée par le Pr Lucien Abenham...

Puis seulement quelques heures après la publication du *New England*, plusieurs médias rapportaient que les éditorialistes avaient été payés comme consultants auprès de compagnies intéressées à la vente d'anorexigènes. Le *New England* a dû s'expliquer<sup>203</sup>. Pour la petite histoire, Gérard Faich fut directeur de la pharmacovigilance et des statistiques à la FDA de 1983 à 1990, coprésident du groupe CIOMS et membre fondateur de la Société internationale de pharmacoépidémiologie, avant de passer au privé chez QUINTILE

\* Cet anorexiant utilisé dans le traitement de l'obésité fut retiré du marché mondialement le 15.9.1997 en même temps que son isomère stéréochimique *dexfenfluramine* (Isomère, Redux®), après publication de séries de cas associant des valvulopathies cardiaques chez des utilisateurs d'un seul de ces produits ou des deux, en association avec un autre anorexiant comme la *phentermine* – association familièrement désignée *fen-phen*...

## **FENOTEROL**

### **fénotérol**

\* un antiasthmatique associé à une augmentation du taux de mortalités asthmatiques, un EIM paradoxal

## **FINGOLIMOD (Ginelya)**

### **fingolimod**

\* Dans la sclérose en plaque : trop de contre-indications cardiovasculaires (Prescrire<sup>204</sup>), risque de rebond sévère invalidant(FDA<sup>205</sup>)

## **FLECAINIDE (Tambocor) Tragédie**

### **flécaïnade**

\* Utilisé contre les arythmies ventriculaires asymptomatiques en post-infarctus du myocarde (extrasystoles), associé à des dizaines de milliers - peut-être 50 000 par années de traitement - arythmies **mortelles** en incluant les victimes de l'encaïnade  
\* AMM aux É.-U. en 1982, sortie de l'indication en 1992 aux É.-U., 10 ans plus tard, 10 ans trop tard

\* le scandale des arrêts cardiaques irréversibles est relié aux meneurs d'opinion en cardiologie, Joel Morgenroth en tête, pas à un fabricant ; il a fallu une recherche *publique* par essai contrôlé pour découvrir le risque mortel de cette indication, l'essai dit CAST. La description des événements est superbement présentée par Thomas Moore dans son livre *Deadly Medicine*

## **FLUOROQUINOLONES Retrait d'indications - Infectiologie**

« The FDA has announced (2016) that it is requiring changes in the labeling of systemic fluoroquinolones to warn that the risk of serious adverse effects, including tendinitis, peripheral neuropathy and CNS effects, generally outweighs their benefit for the treatment of acute sinusitis, acute exacerbations of chronic bronchitis, and uncomplicated urinary tract infections<sup>206</sup> »

### **(fluoro)quinolones**

## **GATIFLOXACIN (Tequin) Médicament mortel**

### **gatifloxacine**

\* une quinolone antibiotique de plus, associée à des centaines de dysglycémies, dont une vingtaine **fatales**  
AMM 1999 (USA), 2001 (CA).

Alertes : une en 2005, deux en 2006 (CA). Sortie du marché en 2006 (CA) après 5,5 ans d'usage ; Santé Canada reste muet sur les motifs du retrait du marché, rien de surprenant...

## **GENE THERAPY : A FATAL FALSE START Phase I – Génomique**

« On Sept. 13, 1999, Jesse Gelsinger was given an infusion of corrective OTC gene encased in a dose of attenuated cold virus, a

<sup>202</sup> *N Engl J Med* 1996; 335: 659

<sup>203</sup> Angell & Kassirer. <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NewEngland199610033351410>

<sup>204</sup> Avril 2018, page 262

<sup>205</sup> <https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm626264.htm>

<sup>206</sup> Medical Letter 4.10.2016 quoted by JAMA 2016; 316(13): 1404 - doi:10.1001/jama.2016.8383

recombinant adenoviral vector; it was injected into his hepatic artery. Gelsinger experienced a severe immune reaction to the vector — the gene's delivery vehicle — and died 4 days after receiving the injection »<sup>207</sup>

#### **thérapie génique : un faux départ fatal**

#### **GREPAFLOXACIN (Raxar) Retrait du marché pour raisons de pharmacovigilance**

\* une quinolone antibiotique de plus, associée à des arythmies (torsades de pointe) parfois d'évolution **mortelle**

#### **grépafloxacine**

AMM 1997 (É.-U.). Sortie du marché 1999 (É.-U.). Commercialisé 25 mois aux É.-U.

\* On connaissait le risque avant l'AMM, par allongement de l'intervalle QT à l'ECG

#### **GUANFACIN (Intuniv)**

\* Blacklisted by *Prescrire Int* in ADHD<sup>208</sup>

#### **guanfacine**

#### **HIV CONTAMINATED ANTI-HEMOPHILIC FACTOR Scandale des produits sanguins contaminés par des virus**

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

In the early 1980s Cutter Laboratories realized that its AHF was contaminated with HIV but its financial investment in the product was considered too high to destroy the inventory. Cutter continued to sell the contaminated AHF to markets willing to accept it, including overseas markets in Asia and Latin America, without the recommended precaution of heat treating the product to eliminate the risk...

Customers were not informed of the risk and as a consequence, hemophiliacs who infused the HIV-contaminated AHF tested positive for HIV and developed AIDS »<sup>209</sup>

#### **facteur antihémophilique contaminé au VIH**

#### **HOMEOPATHY**

« Homeopathy in drug stores, an unholy alliance »

#### **homéopathie**

« L'homéopathie en pharmacie, un mariage contre nature<sup>210</sup> ... » - « Les traitements homéopathiques n'ont jamais fait la preuve de leur efficacité thérapeutique<sup>211</sup> » - Et pourtant on l'enseigne dans les facs de pharmacie. Comme il n'y a pas de dose toxique, pas de relation dose-réponse, pas de principe actif mesurable, pas d'essais cliniques (indépendants) positifs, on peut conclure que c'est un placebo (sécuritaire, ce qui a valu le surnom de 'placebo pur'). Les homéopathes peuvent être très empathiques et faire du bien à ceux qui y croient, aux inquiets, aux sceptiques de la médication moderne, pour les problèmes fonctionnels chroniques bénins et moins bénins...

#### **ILLOGICAL COMBINATION DRUGS**

#### **associations médicamenteuses illogiques**

« De nombreux médicaments en vente libre contre la toux contiennent simultanément un expectorant et un antitussif<sup>212</sup> », mais comment peut-on expectorer sans tousser ?

#### **INDACATEROL (Onbrez, Breezhaler) Déconseillé - Pneumologie**

= long-acting beta2 agonist (LABA)

« It is unclear whether *indacaterol* causes a clinically meaningful reduction in acute exacerbations, improvement in quality of life, dyspnea or reduced need for rescue medications<sup>213</sup> » according to *Therapeutics Initiative* (CA), member of the ISDB

#### **indacatérol**

\* AMM en 2009 à l'EMA, en 2011 à la FDA, en 2012 à Santé Canada

\* Déconseillé en 2017 par *Therapeutics Initiative* en 2017 en raison de la médiocrité des essais soumis pour l'AMM et par *Arznei-*

<sup>207</sup> Barbara Sibbald. *CMAJ* 2001 ;164(11) : 1612 - <http://www.cmaj.ca/content/164/11/1612.full>

<sup>208</sup> 2018 ; 27(192) : 111

<sup>209</sup> <https://www.industrydocumentslibrary.ucsf.edu/drug/collections/blood-products/> accessed 14.5.2016

<sup>210</sup> <http://lacoupedhygie.fr/index.php/2017/07/19/lhomeopathie-na-rien-a-faire-en-pharmacie/>

<sup>211</sup> Giroud 2018, page 30

<sup>212</sup> Giroud, notice complémentaire 2017

<sup>213</sup> <http://www.ti.ubc.ca/2017/01/26/102-indacaterol-copd/>

Telegramm (DE) en 2010

\* N'apporte rien de nouveau dans la BPOC (bronchopneumopathie obstructive chronique) selon *Prescrire* (FR) en 2010<sup>214</sup>

### **IRRITABLE BOWEL DRUGS**

« New medications for irritable bowel syndrome are too dangerous to use » so reminds us *Worst Pills, Best Pills* in 2017  
**médicaments contre le syndrome du colon irritable**

#### **KETOROLAC (Toradol): FATAL OFF-LABEL (USA) Médicament et posologie inappropriés**

CASE : « When my son was given ketorolac, the standard *off-label* pediatric dose was the adult dose calibrated by weight. He was 15, so got the full 5-day dose that is permitted in the US -- or he would have if he had lived to the end of it. He died of a perforated duodenal ulcer which went unrecognized by young residents and nurses who had no idea that Toradol carried any significant risks. They also apparently did not know how to recognize shock.

The pediatric label change came about a year after we reported Lewis's death to the manufacturer. I found on the Roche website one day that the maximum pediatric dose had quietly been changed to a single 15-ml injection -- one fiftieth of what Lewis had been prescribed under the old protocol. This warning, like most others, seems to be routinely ignored in the literature. » The whole sad story is at [www.lewisblackman.net](http://www.lewisblackman.net)

#### **kétorolac fatal hors-AMM**

\* même à dose normale, le kétorolac n'a pas sa raison d'être en postopératoire où le risque hémorragique est augmenté

#### **KREVER REPORT (CA) – (Rapport officiel) HémoVigilance – Scandale du sang contaminé**

Commission of Inquiry on the Blood System in Canada. Final Report. Ottawa : Public Works and Government Services Canada; 1997

#### **Le rapport Krever**

= rapport d'enquête sur le scandale canadien du sang contaminé au VIH (virus d'immunodéficience humaine) et au VHC (virus de l'hépatite C).

\* Contrairement à l'enquête du sang contaminé en France, où il y eut des coupables dont certains firent de la prison ferme, il n'y avait pas de coupables au Canada (sic), et personne ne fut condamné au pénal ... L'establishment sait se protéger

#### **L-TRYPTOPHANE Acide aminé essentiel produit par bactéries génétiquement modifiées – Nutriment mortel en vente libre**

##### **l-tryptophane**

\* acide aminé produit par biotechnologie associé aux É.-U. à un syndrome de myalgie-éosinophilie parfois **fatal**

\* Le syndrome disparut presque entièrement après retrait du marché étatsunien en 1989, donnée épidémiologique qui constitue un *déchallenge collectif positif* venant confirmer la notification spontanée. Le bistryptophane aminoacétaldéhyde est suspecté d'être le métabolite toxique responsable mais on ignore encore pourquoi cela est survenu

\* Comme quoi les produits dits naturels peuvent être nocifs par leurs principes actifs provenant de bactéries génétiquement manipulées, ainsi que par leurs excipients, voire par frelatage à la source

\* Le potentiel toxique des acides aminés issus de techniques génétiques est à surveiller de près

#### **LIRAGLUTIDE IN OBESITY Liste noire – Incrétino-mimétique**

« On average, daily liraglutide injections for one year help patients lose only a few kilograms compared with placebo, and weight is gradually regained after treatment discontinuation. Patients who are overweight or obese should not be exposed to the frequent gastrointestinal disorders and the risk of pancreatitis associated with long-term, high-dose liraglutide therapy ... No existing weight loss drug has an acceptable harm-benefit balance »<sup>215</sup>

##### **liraglutide dans l'obésité**

\* les analogues GLP-1 dits analogues des incrétones (les *-tides*) sont aussi déconseillés dans le diabète par *Prescrire* (FR) et par le HRG / PC (É-U)

#### **LUMACAFTOR/IVACAFTOR (Orkambi) AMM injustifiée – Médicament de niche**

« Health Canada granted regulatory approval for this drug combination for the treatment of cystic fibrosis based on two 24-week placebo-controlled studies showing a 3% improvement with the drug in a lung function test (ppFEV1). There is insufficient evidence at the present time that lumacaftor/ivacaftor improves quality of life, morbidity or mortality in patients with cystic fibrosis<sup>216</sup> »

<sup>214</sup> *Rev Prescrire* 2011 ; 31(33) : 328

<sup>215</sup> *Prescrire Int* 2016 ; 167 January

<sup>216</sup> <https://www.ubc.ca/2018/12/27/116-new-drug-for-cystic-fibrosis-regulatory-approval-clinical-uncertainty/>  
<https://www.ti.ubc.ca/2018/12/27/116-new-drug-for-cystic-fibrosis-regulatory-approval-clinical-uncertainty/>

## **lumacaftor et ivacaftor**

### **LUMIRACOXIB (Prexige) Médicament mortel**

#### **lumiracoxib**

\* un antalgique COXIB de trop, associé à des hépatotoxicités graves dont quelques unes **fatales**  
AMM en 2004 (AU) et en 2006 (CA, UE). Sortie du marché en 2007 (AU, CA, UE)

### **MARKET WITHDRAWAL**

#### **retrait du marché**

« Tout retrait du marché témoigne d'un échec »

### **MEPHENESIN (Decontractyl)**

#### **méphénésine**

\* commercialisé plus de 60 ans en France comme myorelaxant, en accès libre ; sur la liste noire de Prescrire<sup>217</sup>

### **MIBEFRADIL (Posicor) Retiré pour interactions médicamenteuses**

« Taken off the market for unanticipated pharmacokinetic interactions<sup>218</sup>»

#### **mibéfradil**

\* un bloqueur calcique de plus en cardiologie, associé à plus d'une vingtaine de différentes interactions médicamenteuses. Entré en 1997 aux É.-U. et sorti en 1998, commercialisé 11 mois, environ 600 000 américains furent exposés

### **MORATORIUM ON MARKETING APPROVALS**

#### **moratoire sur les autorisations de mise sur le marché**

\* Un moratoire sur les AMM de produits ordonnancés, disons durant une année, ne *mènerait pas* à une catastrophe sanitaire, mais le manque de sensibilisation des prescripteurs à

- a) la conflation entourant les nouveautés approuvées avec négligence et hâte,
- b) la désinformation trop souvent retransmise par certaines directives cliniques et la FMC, et
- c) la nécessité de tenir compte du contexte clinique global avant de prescrire 'selon l'indication' est une catastrophe

### **NOMIFENSINE (Merital) Médicament mortel**

#### **nomifensine**

\* un antidépresseur de plus, associé à des hématopathies, des néphropathies, parfois **mortelles**  
AMM 1977 (DE, UK), 1978 (FR), 1985 (USA). Sortie du marché 1986 (DE, UK, FR, USA). Commercialisé 7 mois aux É.-U., 8 ans en France, 9 ans au R-U

### **OBETICHOLIC ACID (Ocaliva) Médicament mortel**

#### **acide obéticholique**

\* déconseillé dans la cholangite biliaire primitive, en remplacement ou en association avec l'acide ursodéoxycholique ; des **décès** sont rapportés<sup>219</sup>

### **PEDIATRIC SULFANILAMIDE ELIXIR Tragédie – Excipient mortel**

#### **élixir de sulfanilamide pédiatrique**

\* un sulfa antibiotique contre les streptocoques préparé en élixir à base de diéthylène glycol, un excipient toxique associé à des acidoses métaboliques et des insuffisances rénales **fatales** chez plus d'une **centaine** d'américains dont surtout des enfants

Entré en 1937 aux É-U et sorti en 1938. Le diéthylène glycol sert d'antigel dans nos moteurs d'automobiles. Cette tragédie – la première due à un excipient aux É-U - poussa la Maison Blanche à amender en 1938 la *Pure Food and Drug Law*

### **PEMBROLIZUMAB (Keytruda)**

#### **pembrolizumab**

\* sur la liste de noire de *Prescrire* dans la maladie de Hodgkin en impasse thérapeutique<sup>220</sup>

### **PERGOLIDE (Permax™) Échec**

---

<sup>217</sup> 2018 ; 38(414) : 259

<sup>218</sup> Jerry Avorn, *Powerful Medicines*, p. 14

<sup>219</sup> *Rev Prescrire* 2018 ; 38(415) : 326

<sup>220</sup> 2018 ; 38(414) : 252

### **pergolide**

\* promu contre le Parkinson, associé à des valvulopathies  
Entré en 1991 (CA) et sorti en 2007 (CA). Commercialisé 6 ans au Canada

### **PHENFORMINE (Phenformin) Médicament mortel**

#### **phenformine**

\* biguanide hypoglycémiant oral associé rarement à des acidoses lactiques **fatales**  
AMM 1959 (UK), 1964 (FR). Sortie du marché 1977 (FR), 1982 (UK) – Commercialisé 18 ans en moyenne (13 à 23 ans). Retrait motivé par l'existence d'une option équivalente mais très rarement associée aux acidoses lactiques, la *metformine*

### **PHENYLBUTAZONE (Butazolidine)**

#### **phénylbutazone**

\* un AINS de plus, associé à de rares hématopathies  
AMM en 1952 (DE) et sortie en 1985 (DE). Commercialisé 33 ans

### **PRACTOLOL (Eraldin) Succès de la notification spontanée**

#### **practolol**

\* un bêtabloquant associé au syndrome oculo-muco-cutané dit syndrome du practolol  
AMM en 1970 (UK), 1973 (FR). Sortie du marché en 1975 (UK, FR) – Commercialisé de 3 à 5 ans – Le lien fut découvert par *notification spontanée* des ophtalmologistes, des chirurgiens généraux et des dermatologues concernant respectivement des problèmes oculaires, des troubles digestifs par sclérose péritonéale et des éruptions cutanées. Il a fallu quelques années avant que chaque spécialité réalise qu'un seul médicament était responsable de trois types d'EIM. Un essai clinique ou une enquête épidémiologique n'aurait pas pu permettre de découvrir le lien entre un produit qui attaquait trois organes différents.

### **PROTON-PUMP INHIBITORS AND CV RISK Mésusage**

« Using a novel approach for mining clinical data for pharmacovigilance, we queried over 16 M clinical documents on 2.9 M individuals to examine whether PPI usage was associated with CV risk in the general population. Gastroesophageal reflux disease patients *exposed* to PPIs to have a RR of 1.16 for MI (+15%). Survival analysis in a prospective cohort found a 2X (HR = 2.00; 95% CI 1.07–3.78) increase in association with CV mortality...

We found that this association exists regardless of clopidogrel use. We also found that H2 blockers, an alternate treatment for GERD, were *not associated* with increased CV risk; had they been in place, such pharmacovigilance algorithms could have flagged this risk as early as the year 2000 »<sup>221</sup>

#### **inhibiteurs de la pompe à protons et risque cardiovasculaire**

### **PROTON-PUMP INHIBITORS IN INPATIENTS AND HOSPITAL MORTALITY Mésusage**

« PPIs are commonly used among medical inpatients outside the intensive care unit, both for prophylaxis against upper gastrointestinal bleeding (UGIB) and continuation of outpatient use. While PPIs reduce the risk of UGIB, they also appear to increase the risk of hospital-acquired pneumonia (HAP) and Clostridium difficile infection (CDI)...

A microsimulation model, using literature-derived estimates of the risks of UGIB, HAP, and CDI among medical inpatients, along with the changes in hospital mortality associated with PPI use for each of these outcomes :

- a) New initiation of PPI therapy led to an increase in hospital mortality in about 90 % of simulated patients
- b) Continuation of outpatient PPI therapy on admission led to net increase in hospital mortality in 79 % of simulated patients
- c) Net harm occurring in at least 2/3 of patients in all scenarios

Use of PPIs likely leads to a net increase in hospital mortality. Continuation of outpatient PPIs may also increase expected hospital mortality. Apart from patients with active UGIB, use of PPIs in hospitalized patients should be discouraged. »<sup>222</sup>

#### **usage hospitalier des inhibiteurs de la pompe à proton et mortalité hospitalière**

\* Un autre exemple de pharmacologie préventive mal avisée qu'il est temps de remettre en question. Ils sont parmi les plus vendus dans le monde, les médecins les prescrivent inconsidérément, les patients en redemandent, ces pilules rendent accro mais au long cour ils font courir des risques d'infections, et de fractures.

### **QSYMIA : UNJUSTIFIED FIXED DOSE COMBINATION AMM irrationnelle – Coupe-faim dangereuse**

<sup>221</sup> Shah et al. *PLoS ONE* 2015; 10(6): e0124653 - doi:10.1371/journal.pone.0124653

<sup>222</sup> Pappas et al. *J Gen Intern Med* 2015 - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26553337#>

\* The combination of topiramate (an antiepileptic) and phentermine (an appetite suppressant amphetamine) has been approved by the FDA (July 2012). The loss of a few kilograms cannot justify exposing patients to the known adverse effects of the two drugs combined, such as psychiatric disorders, cardiac arrhythmias, and metabolic acidosis...

The EMA has clearly prioritised patient safety and public health by **saying no** to this hazardous combination and issuing a diametrically opposed recommendation to that of the FDA<sup>223</sup>

\* In October 2012 the *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) of the EMA adopted a **negative opinion**, recommending the refusal of the marketing authorisation for the medicinal product Qsiva™, intended for the treatment of obesity<sup>224</sup>

#### **Qsymia, une association à dose fixe injustifiée**

\* la FDA accorde l'AMM en février 2012 sous le nom de spécialité *Qsymia*™.

#### **QUININE FOR LEG CRAMPS** *Retrait d'indication – Médicament mortel*

« Treatment with quinine for leg cramps was common until its withdrawal as an indication in 2004. The withdrawal was a consequence of 198 reports of thrombocytopenia, including **4 deaths** (AU). Quinine was withdrawn at a similar time in the US and 2 years later the FDA *Federal Register* alerted consumers to the problems surrounding off-label use, reporting 665 serious adverse events including **93 deaths** since 1969 (FDA). Despite this, off-label use still continues both in AU and overseas in 2014 »<sup>225</sup>

#### **quinine contre les crampes**

AMM de l'indication: 1972. Sortie de l'indication : 2004 (AU, USA) pour raisons de pharmacovigilance : thrombocytopenies, plus d'une centaine fatales - L'indication a duré 32 ans mais l'usage hors AMM continue

\* En France la revue *Prescrire* ne cesse de dénoncer la persistance de cette indication dans les crampes essentielles aussi dites idiopathiques, alors que l'Asm se contente de restrictions d'emploi (2012) - Au Canada l'indication est désapprouvée (trop de rapports de thrombocytopenies graves)

#### **RESLIZUMAB (Cinquaer)**

\* Black listed by *Prescrire Int* in asthma<sup>226</sup>

#### **reslizumab**

#### **RIMONABANT (Acomplia)** *Médicament mortel*

« Psychiatric disorders Number Needed to Harm decreased from 12 pre-marketing to 9 after marketing<sup>227</sup> »

#### **rimonabant**

\* modificateur central de l'appétit, antagoniste cannabinoïde jamais autorisé aux USA ni au CA. Retiré pour motif de pharmacovigilance neuropsychiatrique (dépressions, idées suicidaires, suicides). Un anorexigène de plus associé à des EIM neuropsychiques inacceptables et fatals

\* AMM en 2006 (UE), sortie en 2008 (UE)

#### **ROFECOXIB (VIOXX) BELATED WITHDRAWAL** *Retrait tardif – Scandale pharmaceutique – Médicament mortel*

« On May 21, 1999, Merck was granted approval by the FDA to market rofecoxib. On 30.9.2004, after more than 80 M patients had taken this medicine and annual sales had topped \$2.5 G, the company withdrew the drug because of an excess risk of MI and strokes...

This represents the largest prescription-drug withdrawal in history, but had the many warning signs along the way been heeded, such a debacle could have been prevented<sup>228</sup> »

« On September 30, 2004, Merck withdrew rofecoxib from the market because of concerns about increased risk of **heart attack** and **stroke** associated with long-term, high-dosage use. Merck withdrew the drug after disclosures that it withheld information about rofecoxib's risks from doctors and patients for over 5 years, resulting in between 88,000 and 140,000 cases of serious heart disease...

---

<sup>223</sup> Bruno Toussaint. *BMJ* 2013; 346: f3026

<sup>224</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/002350/WC500134085.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002350/WC500134085.pdf)

<sup>225</sup> <http://www.nps.org.au/health-professionals/health-news-evidence/2014/magnesium-leg-cramps>

<sup>226</sup> 2018 ; 27(192) : 111

<sup>227</sup> Mendes et al. <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14740338.2016.1217989>

<sup>228</sup> Topol EJ. *N Engl J Med* 2004; 351: 1707 at <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/New Englandp048286>

Rofecoxib was one of the most widely used drugs ever to be withdrawn from the market. In the year before withdrawal, Merck had sales revenue of US\$2.5 G from Vioxx. Merck reserved \$970 M to pay for its Vioxx-related legal expenses through 2007, and has set aside \$4.85 G for legal claims from US citizens<sup>229</sup> »

« Myocardial infarction changed direction from pre- to post-marketing : from NNH of 1305 to NNH of 270<sup>230</sup> »

« Merck settled thousands of lawsuits in the US over the effects of Vioxx for US\$ 4.85 G (AU\$ 7.14 G) but made no admission of guilt.<sup>231</sup> »

#### **retrait du marché tardif du Vioxx**

« Vioxx et toutes les molécules similaires de la famille des coxibs constituent un des plus grands mirages du XXe siècle<sup>232</sup> »

\* Le prix Galien fut remis au Vioxx un an avant qu'il n'ait tué quelques milliers d'Américains<sup>233</sup> - « Le Vioxx avait reçu le Prix Galien, censée être une marque suprême de qualité, puisque "les membres du jury, qui comptent parmi les plus éminents experts et spécialistes en pharmacologie, thérapeutique, pharmacie, médecine, clinique et toxicologie, ont su, par leur choix de lauréats chaque année (...) mettre en valeur les médicaments et les équipes les plus performants"<sup>234</sup> » Ce prix s'attribue dans un cercle de mutuelle admiration

#### **EN FRANCE**

\* Novembre 1999 : AMM dans l'UE par l'EMA - « En France, Lucien Abenham directeur général de la Santé décide de bloquer le processus de remboursement du Vioxx... Les pressions ont été terribles, relate son adjoint Bernard Bégaud... La maison mère de Merck aux É.-U. a appelé le ministère des Affaires étrangères qui nous est tombé dessus...<sup>235</sup> »...

Le haut fonctionnaire Noël Renaudin chargé de fixer le prix de remboursement n'offre pas un assez haut tarif, il reçoit alors « La visite de l'ambassadeur itinérant du président Bill Clinton pour le commerce mondial, voulant savoir pourquoi la France maltraitait (sic) les entreprises américaines<sup>236</sup> »

\* Novembre 2000 : le NEJM publie l'essai VIGOR. Les infarctus y sont 5 fois plus fréquents sous Vioxx que sous le naproxène et le risque d'évènements cardiaques est doublé

\* En 2001, le pharmacologue clinique Jean-Louis Montastruc exprime ses craintes, « À cause de leur mécanisme d'action, il était prévisible que le Vioxx et les coxibs allaient provoquer des effets indésirables cardiaques<sup>237</sup> »...

En fouillant a posteriori dans la base de pharmacovigilance française il découvre que « Dès la fin 2001, l'exposition au Vioxx était associée à un risque accru d'évènements cardiaques et vasculaires graves. Les autorités françaises disposaient d'un signal significatif qu'elles n'ont pas vu<sup>238</sup> » ou pas voulu voir !

\* En hiver 2001 la FDA sonne l'alerte, « Le médicament est dangereux pour le cœur dès le premier mois de traitement<sup>239</sup> et 15 **morts** sont déjà notifiés »

\* En mai 2002, l'américain renommé Éric Topol sonne l'alerte dans le JAMA

\* En 2002 : Vioxx reçoit le prix Medec au Sénat français, décerné par plus de 6 000 médecins<sup>240</sup>, démontrant que le corps médical peut très bien honorer un médicament mortel voué à l'échec (naïveté, incompetence, complicité ? qui sait...)

\* En septembre 2004, le retrait du marché est amorcé par le fabricant (sic); mais pourquoi pas par la FDA ? Cela démontre bien la faiblesse et la collusion de la plus importante et influente agence nationale du médicament au monde. On avance le chiffre de 20 000 morts

---

<sup>229</sup> <https://en.wikipedia.org/wiki/Rofecoxib>

<sup>230</sup> Mendes et al. <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14740338.2016.1217989>

<sup>231</sup> ahrp.org, 2009

<sup>232</sup> Bernard Bégaud, cité par Anne-Marie Barret, in Omerta, page 219

<sup>233</sup> Debré & Even, Rapport officiel, 2011

<sup>234</sup> Elena Pasca, 2008 <http://pharmacritique.20minutes-blogs.fr/archive/2008/05/15/un-mot-sur-l-affaire-vioxx-medicament-tueur-de-la-firme-merc.html>

<sup>235</sup> Anne-Marie Barret, in Omerta, page 220

<sup>236</sup> Op. cit., page 222

<sup>237</sup> Op. cit. page 227

<sup>238</sup> Op. cit, page 228

<sup>239</sup> Op. cit, page 224

<sup>240</sup> Op. cit., page 223

### **ROSIGLITAZONE (Avandia)**

« Myocardial infarction changed from pre- to post-marketing, from NNT of 510 to NNHs ranging between 152 and 568<sup>241</sup> »  
*Retrait du marché -*

#### **rosiglitazone**

\* hypoglycémiant, un de plus de la famille des thiazolidinediones dites glitazone ; retiré pour sur-risque coronarien et cardiovasculaire<sup>242</sup>, œdème maculaire<sup>243</sup>, tous des EIM paradoxaux. Un scandale

AMM : 1999 (USA), 2000 (CA).

Alarmes : dès 2002 par *Prescrire* ; dès 2007 par Nissen<sup>244</sup>.

Sortie du marché : 2010 (UE, UK, FR) ; 2011 (NZ)

\* L'EIM est dit *paradoxal* puisque les hypoglycémiantes sont censés protéger contre les complications macrovasculaires du diabète – Le maintien aux É.-U. est curieux pour ne pas en dire plus, la FDA va même en 2015 lever la stratégie d'évaluation et d'atténuation des risques, en utilisant des arguments spécieux...

La clinique Mayo a trouvé une corrélation entre les points de vue favorables à l'Avandia et les liens financiers avec le fabricant<sup>245</sup> ... Trois assureurs accusent le fabricant d'avoir caché des effets indésirables, manipulé la documentation scientifique et fait de la promotion frauduleuse et trompeuse, pour augmenter les ventes; en juin 2016 la Cour suprême des É.-U. rejette l'appel de GSK<sup>246</sup>

Dès août 2005, GSK avait communiqué à la FDA qu'une méta-analyse de 42 ECC montrait une augmentation relative de +31% du risque de maladie cardiaque ischémique, contre laquelle le produit était censé protéger, mais ni le fabricant ni l'agence étatsunienne n'attirèrent l'attention publique sur ce fait, selon l'agence allemande du médicament<sup>247</sup>

### **ROSIGLITAZONE (Avandia) Retrait tardif**

« One anti-diabetic drug, rosiglitazone, is still prescribed in Australia (2013) despite being pulled from the European and New Zealand markets after thousands of lawsuits were filed against its manufacturer, GlaxoSmithKline. The company was accused of deliberately *withholding evidence* that the drug caused heart attacks »<sup>248</sup>

#### **rosiglitazone**

### **SELEXIPAB (Uptravi)**

\* Black listed by *Prescrire Int* in pulmonary arterial hypertension<sup>249</sup>

#### **sélexipab**

### **SIBUTRAMINE (Meridia) Médicament mortel**

« cardiovascular events NNH decreased from pre- to post-marketing, from infinite to 245<sup>250</sup> »

#### **sibutramine**

\* un amaigrissant de plus retiré pour AVC, infarctus dont 30 d'évolution **fatale** aux É.-U. de 1997 à 2003

AMM en 1997 (É.-U.), sortie du marché en 2010 (É.-U.) après 13 ans de trop sur le marché

### **SMON DRUG SAFETY INVESTIGATION MILESTONES**

#### **dates repères de l'enquête de pharmacovigilance sur le SMON**

\* Voici le déroulement de l'enquête de pharmacovigilance qui impliqua le clioquinol (antidiarrhéique) comme agent causal du SMON (troubles neurologiques atypiques, sensitivo-moteurs ou visuels) :

#### a) Les données pré-cliniques

- 1) 1939 : Premiers rapports chez l'animal. Le produit peut causer des désordres neurologiques et des convulsions chez le chat

<sup>241</sup> Mendes et al. <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14740338.2016.1217989>

<sup>242</sup> Michel Gerson. *Médecine* 2010 ; 6(10) : 440 - [http://www.jle.com/download/med-286957-levothyrox\\_avandia\\_mediator\\_la\\_faillite\\_des\\_agences--V09L@38AAQEAAAG65fuEAAAAP-a.pdf](http://www.jle.com/download/med-286957-levothyrox_avandia_mediator_la_faillite_des_agences--V09L@38AAQEAAAG65fuEAAAAP-a.pdf)

<sup>243</sup> Idris et al, *Arch Intern Med* 2012; 1-7 - doi:10.1001/archinternmed.2012.1938

<sup>244</sup> *New England* 2007 ; 356 : 2457

<sup>245</sup> Wang et coll. *BMJ* 2010 ; 340 : c1344

<sup>246</sup> <https://www.statnews.com/pharmalot/2016/06/06/supreme-court-glaxo-racketeering-diabetes/>

<sup>247</sup> McGauran et al. *Trials* 2010; 11(37) : 1

<sup>248</sup> Melissa Davey. <http://www.theage.com.au/national/deceitful-big-pharma-accused-of-putting-lives-at-risk-20130406-2he0n.html>

<sup>249</sup> 2018 ; 27(192) : 111

<sup>250</sup> Mendes et al. <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14740338.2016.1217989>

- 2) 1944 : La neurotoxicité est démontrée dans 3 autres espèces mais ces observations ne sont pas publiées
- 3) 1965 : Nouveaux rapports chez l'animal : des vétérinaires rapportent des convulsions et des troubles psychiques chez des chats et chiens absorbant des doses thérapeutiques

b) Les données cliniques

1) 1955-1956 : L'usage se répand au Japon. Les premiers cas surviennent mais on n'associe pas les manifestations à un syndrome particulier. Quelques douzaines s'ajoutent chaque année

2) 1959 : Le syndrome est reconnu comme tel par le Pr Reisako Kono de Yamagata, mais il croit qu'il s'agit d'une maladie infectieuse, probablement virale et contagieuse, imitant de loin la polio dont il est un spécialiste. Le syndrome neurologique est caractérisé par une encéphalopathie, une neuropathie périphérique (sensori-motrice) ou des atteintes du nerf optique : les signaux cliniques sont donc présents au Japon dès 1956

c) 1964 : Le nombre annuel de victimes atteint 161. Le pays est aux prises avec une épidémie dont ils ne comprennent pas la cause et si elle continue de s'amplifier cela pourrait compromettre la réputation du pays auprès des touristes alors que les Olympiques de 1964 approchent; 46 nouveaux cas apparaissent soudainement dans la région de Toda, ville qui participera aux Jeux.

Lors de la réunion de la Société japonaise de médecine interne en mai présidée par le Pr Kenzo Kusui, le terme SMON est consacré, les critères diagnostiques sont établis...

Une première commission d'enquête est mise sous la direction du Pr Magojiro Maekawa de Kyoto, le virologue Kono en fait partie. Au cours des années suivantes on intensifie les recherches d'un virus causal car l'establishment médical est convaincu qu'il s'agit d'une maladie infectieuse, contagieuse par surcroit. L'épidémie japonaise est inéluctable, et pourtant le médicament demeure insoupçonné.

d) 1966 : Presque 2 000 cas ont été recensés. Un article en anglais relate une atrophie optique menant à la cécité

e) 1967 : Apparaissent 1 452 nouvelles observations. Les cas les plus sévères souffrent de paralysie ou de cécité permanentes. Le Pr Kono avoue que les recherches virologiques intensives ne vont nulle part même après 3 ans de recherche d'un échovirus chez les victimes...

L'équipe du Pr Maekawa constate bien que la moitié des patients hospitalisés pour le SMON avaient pris de l'Enterovioform® et l'autre moitié de l'Emaform®, mais l'ouverture d'esprit n'est pas au rendez-vous, le signal n'est pas reconnu.

De plus, les cliniciens n'avaient pas vérifié que le principe actif des deux produits était le clioquinol. L'enquête de la commission Maekawa prend fin. Juste après, une épidémie survient dans deux villages de la province Okayama, et atteindra près de 3% de la population locale en 1971; les victimes étaient des femmes âgées et quelques hommes dans la trentaine.

f) 1968 : On ajoute 1 653 nouveaux cas aux 4 500 déjà recensés

g) 1969 : On fait 1 240 autres observations cliniques. Les autorités forment à grand frais une nouvelle Commission d'enquête présidée par le virologue Kono...

Celui-ci démontre sa largesse d'esprit en enrôlant un épidémiologiste (pour étudier le syndrome dans la population, sa distribution géographique et temporelle), un neurologue, un pathologiste (pour faire des autopsies), une quarantaine d'experts en tout. Mais pas de pharmacologue parmi une quarantaine d'experts consultés

h) 1970 : Les infectiologues baissent les bras, ce n'est pas la cause. Et la maladie n'est pas contagieuse.

Entre alors en scène le Dr H Beppu, pharmacologue : il remarque que lors de l'épidémie dans la province de Okayama les victimes avaient consommé des anti-diarrhéiques, Enterovioform® et Emaform®, et il en vérifie le principe actif; c'est le clioquinol, connu comme un 'désinfectant intestinal' qui n'agit qu'en surface de l'intestin en tuant les 'méchantes amibes' sans être absorbé dans l'organisme....

Il injecte ce produit à des souris et elles en meurent; mais il n'en réalise pas la signification pharmacocinétique : il faut que le produit soit absorbé pour pouvoir causer la mort. - La Commission Kono récolte un fruit inattendu durant son enquête épidémiologique : en juin des patients atteints ont la langue verdâtre et chez deux d'entre eux les urines le sont aussi : on réussit à en extraire un pigment qui s'avère être un métabolite du clioquinol...

Ce qui veut dire qu'à forte dose le clioquinol est absorbé et peut induire une toxicité alors qu'on le croyait être seulement un

amébicide non absorbé du tractus intestinal ...

Le neurologue Tadao Tsubaki, connu pour son flair clinique, soulève alors l'hypothèse médicamenteuse. En juillet il confirme chez plus de 95% des victimes qu'ils avaient été exposés au produit et il observe une relation dose-réponse; sur le plan de la population, les ventes de clioquinol sont corrélées avec la fréquence des cas et l'épidémie avait commencé après le lancement du produit...

Consommation et victimes étaient concentrés : femmes d'âge moyen, travailleurs de la santé, milieux hospitaliers, période estivale, certaines familles, certaines régions, peu de fermiers et d'enfants, pas de réponse hématologique ni d'éruptions ou de fièvres.

L'établissement médical résiste encore, ayant honte de constater que ce sont ses propres prescriptions qui sont à l'origine de tant de malheurs. En janvier survenaient 37 nouveaux cas, 60 de plus en juillet. Les autorités doivent prendre une décision, se rendre à l'évidence devenue incontournable, faire fi des résistances de l'établissement médical. Les conclusions du Pr Tadao Tsubaki parviennent au public le 7 août, soit 15 ans après les cas-signaux...

C'est le 8 septembre que les autorités banissent le clioquinol et du même coup les 186 hydroxy-quinolones halogénées. L'incidence de seulement 18 nouveaux cas en septembre constitue un véritable défi collectif positif. La même disparition fut observée dans chaque pays qui retira le produit par la suite.

i) 1971 : Dans toute l'année on ne recense que 36 cas

j) 1972 : On observe seulement 23 cas durant l'année.

k) 1973 : On ne trouve que 1 cas. L'épidémie est terminée. 11 007 victimes dont quelques milliers de morts

l) 1982 : Le fabricant annonce son intention de diminuer graduellement la vente du produit dans les autres pays

m) 1984 : Le manufacturier annonce son intention de cesser la fabrication l'année suivante

n) 1989 : Le clioquinol distribué par des laboratoires génériques demeure en vente dans le tiers monde<sup>251</sup>

## THE FIASCO

« Blaming non-infectious diseases on infectious microbes has occurred many times before. Hidden in foreign-language materials and the footnotes of obscure sources lies the story of SMON, a frightening disease epidemic that struck Japan while the war on polio was accelerating in the 1950s. In many ways, SMON anticipated the later AIDS epidemic...

For fifteen years the syndrome was mismanaged by the Japanese science establishment, where virtually all research efforts were controlled by virus hunters. Ignoring strong evidence to the contrary, researchers continued to assume the syndrome was contagious and searched for one virus after another...

Year after year the epidemic grew, despite public health measures to prevent the spread of an infectious agent. And in the end, medical doctors were forced to admit that their treatment had actually caused SMON in the first place. Once the truth about SMON could no longer be ignored, the episode dissolved into lawsuits for the thousands of remaining victims. This story has remained untold outside of Japan, ignored as being too embarrassing for the virus hunters...

Today most scientists and laymen outside Japan have never heard of the virus-SMON controversy, even in the face of the lawsuit against the distributors of clioquinol, television documentaries in Germany and England on clioquinol, and two conferences during the 1970s on iatrogenic (medically caused) disease...

The story that SMON research had ignored the evidence of a toxic cause for fifteen years and had sacrificed thousands of human lives to a flawed virus hypothesis is too embarrassing to the virus-hunting establishment to record »<sup>252</sup>

## le fiasco

\* Il n'est pas surprenant que l'on enseigne pas l'histoire de la médecine dans les facultés. Une histoire moins glorieuse qu'on voudrait bien le croire. Une histoire genre 'deux pas en avant, un pas en arrière'... où la vraie science traîne derrière l'entêtement professionnel. Chaque retrait d'indication ou retrait du marché est un renversement, une détromperie

---

<sup>251</sup> Grawitz. *Semana Med* 1935; 42: 525 – Barros. *Semana Med* 1935; 42: 907 – Rédaction. *Rev Prescr* 1983; 3(29): 28 et 1985; 5(44): 10 – Dukes MNG, Swartz B. *Responsibility for drug-induced injury*. Amsterdam: Elsevier, 1988: 77-79 – Claeson. *BMJ* 1989; 299: 527

<sup>252</sup> Peter H. Duesberg, *The SMON Fiasco, Inventing the AIDS Virus*, Regnery USA 1996, 720 pages — <http://www.virusmyth.com/aids/hiv/besmon.htm>

## deux vignettes cliniques

### 1. Au Japon :

« Mme Michike Kinoshita est une mère de 3 enfants, en bonne santé. Six ans après une chirurgie pour occlusion intestinale, elle consulte son généraliste à cause de douleurs abdominales et de diarrhées occasionnelles et il lui prescrit 6 comprimés d'Enterovioform® par jour de janvier à novembre 1966. Dès le mois de mai, elle commence à présenter des engourdissements des deux jambes et une drôle de sensation sous la plante des pieds.

Puis c'est une faiblesse dans les jambes qui rend la marche difficile. L'engourdissement gagne les genoux, les cuisses, le tronc, et s'accompagne de sensations désagréables (douleurs, serremments); c'est au tour des bras d'être engourdis et faibles, la marche devient impossible en août...

À l'automne la vision s'embrouille et l'élocution devient difficile. L'Enterovioform® est cessé en novembre, les faiblesses et les troubles sensitifs s'améliorent mais persistent l'incapacité de marcher, les sensations désagréables au tronc et dans les jambes »<sup>253</sup>

### 2. Au Canada :

\* Une mère dont le bébé présentait souvent des diarrhées – et surtout des changements de couches - demanda une solution pharmacologique à un médecin qui suggéra le cloquinol durant quelques semaines. Devant le succès anti diarrhéique du produit, la mère décida d'en donner quotidiennement pendant des années afin de réduire les lavages de couches, ce qui n'est pas une indication libellée. Un pharmacien lui en fournit durant tout ce temps. L'enfant présenta des troubles visuels permanents. À qui la faute? Au fabricant, au médecin, au pharmacien, à la mère ? Peut-être à tous les quatre à des degrés divers

#### **STRONTIUM RALENATE (Protos, Protelos) Autorisation injustifiée – Arrêt tardif de commercialisation**

« Regulatory documents from 2006-07 show that strontium ranelate increases the risk of myocardial infarction and congestive heart failure. The EMA did not act on these data at the time or make them publicly known until 2013, indicating regulatory failure. The risks of strontium ranelate outweigh the benefits, and it should not be prescribed for fracture prevention<sup>254</sup> »

#### **ranélate de strontium**

\* Déconseillé par des experts indépendants de Servier mais toujours commercialisé jusqu' au 31.8.2017 dans la prévention fracturaire – « Vu ses effets indésirables disproportionnés il aurait dû être écarté des soins et retiré du marché depuis longtemps<sup>255</sup>»

« Début 2014, dans le cadre d'une réévaluation européenne, le Comité européen de pharmacovigilance (PRAC) a recommandé une *suspension* des autorisations de mises sur le marché (AMM) des médicaments à base de ranélate de strontium dans l'Union européenne. Cet avis n'a pas été suivi par la Commission d'AMM européenne. Dix pays, dont la France ont exprimé leur désaccord avec cette conclusion...

Juillet 2014, la Commission de la transparence française a constaté par ailleurs un *service médical rendu* 'insuffisant' dans ces conditions. En pratique, mieux vaut ne pas utiliser ce médicament qui aurait dû être *écarté des soins* depuis longtemps<sup>256</sup>»

En 2012, « Un médicament peu efficace, sans intérêt pour la santé publique, et dont les effets secondaires sont parfois mortels, est administré chaque jour à plus de 220 000 patientes françaises, et à quelque 570 000 femmes dans toute l'Union européenne<sup>257</sup> ».

En 2004 : AMM européenne par procédure centralisée

#### **SUFENTANIL (Dsuvia) Forme galénique addictive potentiellement mortelle**

= FDA approved (Fall 2018) sublingual opioid for moderate-to-severe acute pain, already approved for intravenous and epidural use. This delivery form is suited to situations where an IV cannot be placed and a patient cannot swallow. According to Dr. Raeford Brown, chairman of the FDA's advisory panel but unavailable (sic) when the vote was taken: "I predict that we will encounter diversion, abuse, and death within the early months of its availability on the market. Lack of historical ability of the FDA to enforce controls, the pharmacologic potency of the drug, and the ease with which this drug will be diverted are some of the reasons that I would never consider this product for marketing in the U.S. Sublingual sufentanil represents a danger to the

<sup>253</sup> Présentée par le médecin H Beppu en conférence de presse à Genève en 1980

<sup>254</sup> Bolland & Grey. BMJ 2016; 354: i5109 - doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i5109>

<sup>255</sup> *Rev Prescrire* 2017 ; 37(403) : 343

<sup>256</sup> <http://www.Rev.Prescrire.org/fr/3/31/49483/0/NewsDetails.aspx>

<sup>257</sup> Mediapart, 28.4.2012

general public health and will make our job of protecting Americans more difficult."<sup>258</sup>

#### **sufentanil**

#### **SUPROFEN (Profenal, Suprol) Retrait de pharmacovigilance – Importance de la notification spontanée**

\* Read Rossi et al's *The importance of adverse reaction reporting by physicians : Suprofen and the flank pain syndrome*<sup>259</sup> :

« The role of spontaneous reporting in detecting the suprofen-associated flank pain syndrome was examined, including the specific effect of the "Dear Doctor" letter in accelerating the information-gathering process once the initial signal was generated. We believe this to be a noteworthy example of the ability of spontaneous reporting to produce a timely and unequivocal signal of drug-related risk<sup>260</sup> »

#### **suprofène**

\* un AINS de plus, retiré pour coliques néphrétiques (syndrome dit de *douleur au flanc*)

AMM en 1986 (USA), sortie du marché en 1986 (UK), en 1987 (USA)

Commercialisé 16 mois aux É.-U.. Les premiers patients furent des médecins détenteurs d'échantillons, ils s'empressèrent de signaler promptement l'EIM aux autorités et aux agences. Quand les *prescripteurs sont les victimes*, la pharmacovigilance se porte bien, le signal déclenche une enquête et l'enquête mène à une action opportune et efficace

#### **TAINTED HEPARIN Médicament mortel – Matéiovigilance**

« In 2008, Beijing promised to clean up its act following the **deaths** of at least **149** Americans who received contaminated Chinese supplies of the blood-thinner heparin<sup>261</sup> » They were tainted with oversulfated chondroitin to reduce production costs

#### **héparine frelatée**

\* par ajout illégal de chondroïtine sulfatée, en Chine ; associé à des anaphylaxies, dont au moins 246 furent d'évolution **fatale**.

C'est une conséquence parmi tant d'autres, de la *délocalisation* de la fabrication pharmaceutique au tiers monde

AMM en 2007 (É.-U.), sortie du marché en 2008 (USA, DE)

\* Ce cas rappelle l'histoire de la :

a) firme qui en 1937 vendit aux É.-U. un elixir de sulfanilamide dissous dans un antigel pour automobile, plus de 100 morts, ou

b) préparation magistrale d'un corticoïde épidural contaminé par champignon, vendue par un firme de Framingham MA, 749 cas et 63 décès (2013)

\* Les principes actifs n'étaient pas en cause directement dans ces incidents désastreux

#### **TAMOXIFEN RISKS QUANTIFIED IN PRIMARY PREVENTION Indication déconseillée**

« 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 »<sup>262</sup>

#### **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 1000 femmes-année, d'où un NNH de 671 femmes-année

b) Sarcome utérin : 0,13 par 1000 femmes année, d'où un NNH de 7692 femmes-année

c) Accident vasculaire cérébral (AVC) : 0,43 par 1.000 femmes année, d'où un NNH de 2325 femmes-année

d) Embolie pulmonaire : 0,5 par 1000 femmes année, d'où un NNH de 2000 femmes-année

\* 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. Or le NNT est trop élevé chez les femmes à faible risque si on ajoute les EIM incommodes et les coûts directs et indirects

#### **TEGASERODE (Zelnorm) Retrait de pharmacovigilance -**

\* Proposé dans la constipation symptomatique et retiré pour angiopathies ischémiques

AMM en 2002 et sortie en 2007. Commercialisé 5 ans au CA

---

<sup>258</sup> October 12, 2018 -

<https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/AnestheticAndAnalgesicDrugProductsAdvisoryCommittee/UCM622858.pdf>

<sup>259</sup> JAMA 1988 ; 259 : 1203

<sup>260</sup> <http://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/370796>

<sup>261</sup> [http://vitals.nbcnews.com/\\_news/2012/08/28/13529298-drug-ingredients-made-in-china-entering-market-with-little-oversight?lite](http://vitals.nbcnews.com/_news/2012/08/28/13529298-drug-ingredients-made-in-china-entering-market-with-little-oversight?lite)

<sup>262</sup> <http://blackboxrx.com/app/display.php?id=156>

**TELITHROMYCIN (Ketek) Retrait du marché – Médicament mortel**

\* AMM Europe 2001, France 2002; Europe met en garde 2007; retrait en 2008 – pour hépatopathies mortelles, QT allongé et syncopes, après 7 M de boîtes vendues en France en 16 ans<sup>263</sup>. Un antibiotique macrolide de plus, davantage nocif qu'utile  
**télithromycine**

**TEMAFLOXACIN (Omniflox, Teflox) Médicament mortel**

**témafloxacine**

\* une fluoroquinolone antibiotique de plus retirée pour toxicités multisystèmes, allergies, anémies hémolytiques, atteintes rénales, parfois fatales

AMM en mi-février 1992 (USA), sortie du marché en juin 1992 (USA), donc commercialisé 4 mois car en 3 mois la FDA reçoit une cinquantaine d'observations graves dont 3 **mortelles**. Les EIM incluent hypoglycémie, anémie hémolytique, défaillance rénale, défaillance hépatique, coagulopathie et défaillance multiviscérale. Les effectifs en phase III atteignaient pourtant 4 000 et le produit était déjà vendu dans 6 pays industrialisés. Quatre faits à noter<sup>264</sup> :

a) Une commercialisation de seulement 4 mois témoigne de l'efficacité d'une pharmacovigilance réactive aux signaux d'alerte, et de la FDA à cette époque, ce qui en fait une histoire de succès. [1] [SEP]

b) Le produit n'appartenait pas à une nouvelle classe, c'était une fluoroquinolone plus, au développement inutile

c) Quelques « gros prescripteurs de nouveautés » sont peut-être responsables des EIM graves

d) Autorisé au R-U en août 1991 et retiré en juillet 1992 (11 mois) sans avoir causé autant de dommages qu'aux EU. Serait-ce que les médecins britanniques, comparés à leurs homologues américains, prescrivent avec plus de retenue les nouveautés pharmaceutiques ?

**TERFENADINE (Seldane ; Teldane) Arrêt de commercialisation pour interaction médicamenteuse**

**terfénadine**

\* antihistaminique H1 retiré pour interactions médicamenteuses cardiotoxiques dont quelques arythmies **mortelles**

AMM : 1985 (USA) - Sortie du marché : 1997 - 1998 (USA) - Commercialisé 12,7 ans aux É.-U., environ 7,5 millions de patients exposés

\* Seule la notification spontanée peut déceler ces risques, d'où l'importance d'une pharmacovigilance de qualité

**TETRAZEPAM (Myolastan, Panos) Retrait de pharmacovigilance – Médicament mortel**

**tétrazépam**

Entrée en 1969 (FR). Alerte en novembre 2011 (FR) : le dossier de dermatovigilance est très lourd, dont 40 syndromes de Lyell dont 11 d'évolution **mortelle**, 34 Stevens-Johnson dont 1 **mortel**, 63 érythèmes polymorphes dont 1 **mortel**

Retrait en juillet 2013 (FR) : pourquoi avoir attendu 2 ans après l'alerte ?

**THIORIDAZINE (Mellaril) Arrêt de commercialisation pour raisons de pharmacovigilance -**

**thioridazine**

\* antipsychotique dit typique retiré pour arythmies

AMM : 1959. Sortie du marché : 2005. Commercialisé 46 ans au CA

**TICRYNAFEN (Selacryn)**

*Arrêt de commercialisation pour raisons de pharmacovigilance - Médicament mortel*

**ticrynafène**

\* diurétique antihypertenseur retiré pour hépatotoxicités **mortelles**

AMM 1976 (FR), 1979 (USA). Sortie du marché 1980 (USA), 1991 (FR). Commercialisé 25 ans en France, 8 mois aux É.-U.

**TIELINIC ACID (Diflurex™) Médicament mortel – Retrait tardif**

\* Withdrawal was timely in the USA and Germany, but belated in France where it was developed by a French lab.

\* There are similarities with triazolam (Halcion™), a tranquilizer developed in the USA by an American lab, and abandoned belatedly in the US despite withdrawals in other countries following compelling reports of amnesia and violent behaviors such as homicide

**acide tiélinique**

\* Le lancement en 1976 de cet énième antihypertenseur par un labo français est rapidement suivi d'EIM hépatiques décelés par la pharmacovigilance. 52 hépatites dont 5 mortelles aux É.-U. y entraînent son retrait en 1980, ainsi qu'en Allemagne. La vente

<sup>263</sup> Rev Prescrire 2018 ; 38 : 417

<sup>264</sup> FDA. Med Bull 1992;22(2):4 – BAKKE. Clin Pharmacol Ther 1996;58:108

est tolérée en France jusqu'en 1990, sur décision de la firme et non des autorités (sic) et même si *Prescrire* fustige contre son maintien sur le marché dès 1981, 1982 et 1984<sup>265</sup>

**TIN SALT (Stalinon - FR) Médicament mortel – Imputabilité certaine  
sel d'étain ; étain en sel organique iodé**

\* utilisé dans la furonculose récalcitrante et associé à quelques centaines d'encéphalites afebriles, dont *une centaine* d'oedèmes cérébraux **mortels**. On trouva le médicament dans le tissu cérébral en concentrations toxiques.

Introduit en 1954 et retiré en 1955. La tragédie mena le 4.2.1959 à une modification des règles d'autorisation et de contrôle en France. Le pharmacien inventeur George Feuillet de Saint-Mandé fut condamné – « Moins d'un an après sa commercialisation c'est l'hécatombe : une centaine de morts et de nombreux intoxiqués... L'apprenti sorcier s'en est tiré avec seulement **deux ans de prison**<sup>266</sup> »...

\* S'il s'agissait d'une mondiale du médicament, on constaterait l'immunité des responsables, voire une promotion

\* La présence d'un produit suspect dans un lieu de concentration correspondant à l'EIM – un critère topographique - est pratiquement gage d'une imputabilité de 4/4 (*definite*)... Il faudrait être de mauvaise foi pour le nier et exiger une confirmation par la médecine factuelle : un essai clinique (qui serait criminel) ou par pharmacoépidémiologie rigoureuse (qui serait couteuse et étirée pendant que les victimes s'accumulent). La notification spontanée doit être bien faite (réactive, exhaustive, transparente) et réhabilitée

**TOFACITINIB (Xeljanz)  
tofacitinib**

\* immunodépresseur non protéique contre la polyarthrite rhumatoïde, déconseillé par *Prescrire*<sup>267</sup> et par *Worst Pills Best Pills News*<sup>268</sup>

**TRIPARANOL (Mer 29)**

*Arrêt de commercialisation pour raisons de pharmacovigilance – Irrégularités pénales condamnées – Règlement des poursuites civiles*

**triparanol**

\* premier produit indiqué spécifiquement pour réduire le cholestérol, précurseur des statines, autorisé en juin 1960 par la FDA, retiré le 12.4.1962 par le fabricant, à cause de *milliers* d'EIM graves : cécités (cataractes), défigurations (ichthyoses, la peau ressemble à un crocodile), alopecies... Le fabricant Merrell « connaissait déjà les EIM avant de faire sa demande d'AMM... avait **trafiqué** les données de toxicologie pour les dissimuler... et fut mis en examen pour faux et usage de faux...

fut condamné tout comme son vice-président et deux responsables de laboratoire à payer chacun une amende de 80 000 \$... et dut déboursier entre 45 et 55 M pour régler les procès par quelque 1 500 victimes défigurées ou à moitié aveugles<sup>269</sup> »

AMM en 1960 (É.-U.), sortie en 1962 (FR, É.-U.)

**TROGLITAZONE (Romazon) Médicament mortel  
troglitazone**

\* hypoglycémiant oral, la glitazone princeps retirée pour hépatotoxicités parfois **fatales**

AMM : 1997 (USA). Sortie du marché : 1.12.1997 (UK), 2000 (USA). Non commercialisé en FR. Ce premier-né d'une nouvelle famille d'hypoglycémiant oraux – les thiazolidinediones, potentialisateurs de la réponse à l'insuline – est mort avant son premier anniversaire. L'enquête s'est déroulée rapidement après le lancement en mars 1997 aux É.-U. et au Japon<sup>270</sup>

Dès le début novembre 1997 la banque mondiale de notifications (UMC/OMS) contient déjà 40 hépatopathies dont 2 potentiellement létales (un décès et une greffe du foie). Le fabricant expédie une lettre circulaire aux professionnels et suggère la surveillance de la fonction hépatique (inefficace de toute façon).

Dès la fin novembre la banque mondiale contient 130 cas dont 6 fatals. L'analyse du profil de cette série de cas notifiés révèle :

---

<sup>265</sup> Lenglet & Topuz, op. cit. page 35

<sup>266</sup> Bernard Dalbergue, Omerta, page 138

<sup>267</sup> 2018 ; 38(414) : 250

<sup>268</sup> 2017 : 10

<sup>269</sup> Mikkel Borch-Jacobsen, pages 14-16

<sup>270</sup> CSM/MCA. Current Problems in Pharmacovigilance 1997;23:13 – FDA. Talk Paper 1997(1 Dec) – RÉDACTION. Rev Prescr 1998;18(181)115

(a) un délai d'apparition moyen de trois mois s'étalant de 2 à 32 semaines;  
(b) une fréquence minimale estimée à 160 cas pour 370 000 exposés, soit 0,04% ou 1/2 300 sujets;  
(c) aucun facteur favorisant dont la prise en compte pourrait aboutir à la prévention. En décembre 150 cas sont connus dont trois décès et un risque vital (greffe du foie).

**TROVAFLOXACIN (Trovan) Arrêt de commercialisation pour raisons de pharmacovigilance – Médicament mortel trovafloxacin**

\* une quinolone antibiotique de plus retirée pour hépatotoxicités parfois d'évolution **fatale**  
AMM : 1997 (USA), 1998 (UE). Sortie du marché : 1999 (USA), 2001 (UE)

\* Lire dans PENALTIES IMPOSED ON PFIZER à propos du décès de 11 enfants durant un essai illégal au Nigeria. Cette affaire scandaleuse fut ébruitée et aurait inspiré le roman *La constance du jardinier* de John le Carré ainsi que le film qui a été tiré du livre. Comme le remarque Marc Zaffran (alias Martin Winkler), la fiction est beaucoup plus efficace pour transmettre le savoir que les livres et les essais sérieux

**ULIPRISTAL (Esmya ; Fibristal) Mise en garde majeure (UE) – Médicament mortel ulipristal**

\* AMM au Canada en 2013. Alerte à l'hépatite par l'ANSM en 2018 : 63 hépatopathies, 3 transplantations dont 1 **décès**. L'indication est le fibrome utérin. À éviter. « Les hépatites fulminantes ne peuvent ni être prévenues ni être prévenues<sup>271</sup>. »

**VALDECOXIB Arrêt de commercialisation pour raisons de pharmacovigilance - valdécoxib**

\* un AINS type COXIB de plus, retiré pour dermatoses bulleuses graves parfois **fatales** et risques CV  
AMM : 2002 (USA, CA), 2003 (UE). Alertes : 2002, 2004 (CA). Sortie du marché : 2005 (USA, UE, CA). Commercialisé 2,5 ans au CA

**VERALIPID Retrait tardif véralipride (Agreal)**

\* 1980: AMM contre bouffées vasomotrices liées à la ménopause

\* 2005: l'Agence espagnole du médicament le *retire* du marché; l'Afssaps (FR) *amorçe* seulement une étude de pharmacovigilance

\* 2006: l'Afssaps (FR) *limite* la durée de traitement à 3 mois (mais les médecins peuvent continuer à prescrire et le font)

\* 2006, septembre: la CE *déclenche* une procédure d'arbitrage

\* 2007, juillet: le CHMP (Commission européenne d'AMM) *propose* le retrait en Belgique, France, Italie, Luxembourg, Portugal

\* 2007, octobre: la CE *approuve* le retrait dans les 5 pays en question; l'Afssaps (FR) *retire* enfin le produit

Ces étapes témoignent de la lenteur à retirer ce neuroleptique sans efficacité démontrée dans cette indication. Dès le retrait espagnol, les autres pays européens consommant ce produit auraient dû promptement imiter cette décision réglementaire<sup>272</sup>. Il a fallu 27 ans pour retirer un produit inutile

**VISCOSUPPLEMENTATION FOR KNEE OSTEOARTHRITIS**

*Traitement inutile – Orthopédie - Effet placebo*

« In patients with knee osteoarthritis, viscosupplementation is associated with a small and clinically irrelevant benefit and an increased risk for serious adverse events »<sup>273</sup> can we read in 2012 in an internal medicine journal

« *Meta-analysis* of only the double-blinded, sham-controlled trials with at least 60 patients did not show clinically important differences of hyaluronic acid treatment over placebo. When all literature was added to the analysis, the overall effect was greater but was biased toward stronger treatment effects because of the influence of nonblinded or improperly blinded trials »<sup>274</sup> can we read in an orthopedics journal in 2015. Yes there is a placebo effect in surgery !

« Despite numerous studies questioning the efficacy and cost-effectiveness of HA injections for osteoarthritis of the knee, HA injections are still utilized for a substantial percentage of patients. Given the paucity of data supporting the effectiveness of HA injections and the current cost-conscious health-care climate, decreasing their use among patients with end-stage knee

<sup>271</sup> Gerson M. *Médecine* 2018 ; 14(2) : 54

<sup>272</sup> *Rev Prescrire* 2007 ; 27(290) : 899

<sup>273</sup> Rutges et al. *Ann Intern Med* 2012; 157: 180 at <http://annals.org/article.aspx?articleid=1305531>

<sup>274</sup> Jevsevar D et al. *J Bone Joint Surg Am* 2015; 97 (24): 2047 - <http://dx.doi.org/10.2106/JBJS.N.00743> 

osteoarthritis may represent a substantial cost reduction that likely does not adversely impact the quality of care »<sup>275</sup>

#### **viscosupplémentation dans la gonarthrose**

\* Encore une fois des significations statistiques de validité douteuse nous ont entraîné dans l'interventionnisme alors qu'il aurait en premier lieu fallu déterminer un seuil de signifiante clinique jugé approprié pour cette intervention dès ses débuts

#### **VISCOSUPPLEMENTATION FOR KNEE OSTEOARTHRITIS**

##### **viscosuppléance pour la gonarthrose**

\* sans effet bénéfique prouvé au delà d'un effet placebo.

#### **VITAMIN D AND CALCIUM DIETARY SUPPLEMENTS**

##### *Complément alimentaires - Gaspillage*

\* Most vitamin D and Ca supplementation is a waste of money<sup>276</sup>

##### **compléments alimentaires en vitamine D et en calcium**

\* La consommation de ces compléments est la plupart du temps un simple gaspillage, les indications avérées sont rares

#### **VITAMIN D SUPPLEMENTS AND BONE DENSITY** *Complément alimentaire inutile*

« Findings from recent meta-analyses of vitamin D supplementation without co-administration of calcium have not shown fracture prevention. Despite these data, almost half of older adults (older than 50 years) continue to use these supplements. This meta-analysis showed no significant increase in bone-mineral density with vitamin D supplementation...

Such a result is consistent with the understanding that vitamin D acts primarily to increase gut absorption of calcium (not directly on bone metabolism), and these results support the *Institute of Medicine's* conclusion that adults with baseline 25-hydroxyvitamin D levels >20 ng/mL do not require supplementation. Continuing widespread use of vitamin D for osteoporosis prevention in community-dwelling adults without specific risk factors for vitamin D deficiency seems to be inappropriate »<sup>277</sup>

##### **compléments en vitamine D et densité osseuse**

#### **WEIGHT-LOSS DRUGS** *Médicamentation futile et nuisible*

diet pills; weight reducing pills

« Numerous once-promising weight-loss drugs have been abandoned because of serious toxic effects: aminorex (which caused pulmonary hypertension), fenfluramine and dexfenfluramine (valvulopathy), phenylpropanolamine (stroke), rimonabant (suicidal ideation and behavior), and sibutramine (myocardial infarction and stroke) »<sup>278</sup>

##### **médicaments amaigrissant / à visée amaigrissante; pilules minceur / amaigrissantes**

\* leur histoire est un dossier noir; ceux qui étaient efficaces ont fini par être retirés du marché pour motif de sécurité, les uns après les autres. Le dernier retrait notoire est celui du benfluorex (Mediator®) retiré en France en novembre 2009 avec un retard scandaleux (500+ décès, parfois estimés à plus de mille); plus scandaleux est le fait que sans le courage de la médecin dénonciatrice Irène Frachon, il serait probablement encore sur le marché français

« Je ne connais pas un seul cas de traitement pharmacologique qui ait été utile contre l'obésité, tout en ne causant pas d'effets indésirables graves »<sup>279</sup>

\* comprend surtout les coupe-faim ; mais aussi la thyroxine, les diurétiques et d'autres produits qui peuvent être utilisés, hors indication, pour perdre du poids sans couper la faim

#### **XIMELAGATRAN**

« Liver injury NNH decreased from pre- to post-marketing, from infinite to 5957<sup>280</sup> »

##### **ximelagatran**

#### **ZIMELDINE (Zeldine, Zelmid) Arrêt de pharmacovigilance -**

##### **zimeldine**

\* antidépresseur, ISRS princeps, retiré pour neurotoxicités.

<sup>275</sup> Weick et al. *J Bone Joint Surg Am* 2016; 98 (17): 1429 - <http://dx.doi.org/10.2106/JBJS.15.01358>

<sup>276</sup> Hadler, *Rethinking Aging*, page 127

<sup>277</sup> Reid et al. *Lancet* 2013 Oct 11 - [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61647-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61647-5)

<sup>278</sup> Eric Colman et al. *N Engl J Med* 2012; 367: 1577

<sup>279</sup> Dominique Garrel. <http://www.fmoq.org/Lists/FMOQDocumentLibrary/fr/Le%20Médecin%20du%20Québec/Archives/2010%20-%202019/2013/Avril%202013/001-021Syndi0413.pdf>

<sup>280</sup> Mendes et al. <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14740338.2016.1217989>

Entré en 1982 (DE, R-U). Sorti en 1983 (DE, R-U)

**ZOMEPIRAC (Zomax)** *Arrêt de pharmacovigilance - Médicament mortel*

**zomépirac**

\* un AINS de plus, retiré pour anaphylaxies parfois **fatals**. Dans un marché déjà encombré.

AMM : 1980 (USA), 1982 (UK).

Sortie du marché : 1983 (UK, USA).

Commercialisé 29 mois aux É.-U.

---

<sup>i</sup> <http://www.lov-ww.com/germany/ControlServlet/de/publication/publssueId/1298/>