

ANNEXE AUTORISATIONS ET USAGES INAPPROPRIÉS

[Inappropriate Approvals and Uses Appendix]

« Tout retrait du marché témoigne d'un échec »
« 114 produits mortels ont été retirés du marché entre 1953 et 2013¹»

Ici on discute des demandes d'AMM refusées ou inappropriées ;
des retraits du marché (ou d'indications) opportuns ou retardés ;
des alertes ignorées et des demi-mesures impuissantes ;
des usages inappropriés hors AMM

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

Mise à jour récente

17.9.2018

< 110 entrées >

ADALIMUMAB (Humira) - Médicament mortel – Prix exorbitant

« Biologic drugs like Humira, many genetically engineered and suppressing the immune system, are far from safe. By suppressing the body's tumor necrosis factor (TNF) they invite tuberculosis, serious, possibly lethal infections, melanoma, lymphoma and unusual cancers in children and teenagers. As early as 2008, the FDA announced 45 people on Humira and related drugs died from fungal diseases and investigated Humira for 30 reports of childhood cancers...

Nevertheless, the drug has been so lucrative, it allowed parent company Abbott to spin off an entire new company, AbbVie, primarily to market Humira. Humira clinical trials revealed allergic reactions, serious hematologic events, aplastic anemia, bone marrow conditions and more, but the drug sailed through its FDA approval...

Worse, AbbVie's patient guide warns that a side effect of the drug is similar to one of the conditions for which it is prescribed: Humira is supposed to "reduce the signs and symptoms" of "psoriatic arthritis (PsA) in adults," but patients who take the drug may sustain "new psoriasis or worsening of psoriasis they already had."² » This is called a paradoxical ADR

« Humira, which came on the market in 2002 and now is approved to treat 10 such conditions, was linked to more than 209,000 reports since 2013, including more than 4,200 deaths. At the same time, U.S. prescriptions for Humira have taken off in recent years, jumping from 1.5 M in 2011 to 2.4 M in 2015, according to data from IMS Health³ »

adalimumab

ALPIDEM (Ananxyl) Retrait de pharmacovigilance – Médicament mortel

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

* US trials halted in 1992, not approved by FDA

* withdrawn in France when rate of spontaneous reports drove the proportional reporting ratio to unacceptable levels and led to a timely response by authorities and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

* in the USA, 77.4% of users were not observing two or more FDA recommendations for safe use ; 44.4% were taking two drugs that either suppress the CNS or have additive effects on GABA receptors ; 68% of women and older patients were taking

¹ 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>

² <http://www.alternet.org/personal-health/how-big-pharmas-lust-profit-turns-their-customers-guinea-pigs>

³ <http://www.jsonline.com/story/news/investigations/2017/03/17/analysis-reports-drug-side-effects-see-major-increase/99211376/>

the highest dose even though their blood levels are 40-50% higher ; the biggest risk is next day impairment (of which many are unaware) leading to falls and accidents. A CDC study in 2014 showed that zolpidem accounted for more emergency department visits for ADRs than any other psychiatric drug, notably 76% of the falls/head injuries

alpidem

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

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

- a) la notification spontanée demeure *supérieure* aux essais précliniques et cliniques pour connaître la toxicité d'une nouveauté,
- b) quand la pharmacovigilance est bien organisée et *réactive*, le retrait se fait en temps opportun⁴

AMILTRINE *Retrait de pharmacovigilance*

« Peripheral neuropathy NNH decreased from pre- to post-marketing, from infinite to 12⁵ » - Withdrawn by EMA

amiltrine

AMINEPTINE *Retrait de pharmacovigilance*

amineptine (Survector)

En France : AMM en 1978 ; Restrictions en 1994 ; Retrait en 1999 pour pharmacodépendance et hépatotoxicité

AMINOREX *Médicament mortel – Retrait de pharmacovigilance*

aminorex

* coupe faim amphétaminique princeps retiré pour hypertensions pulmonaires (NNH = ±500), plusieurs **fatales**
AMM en 1965 (CH, DE, OE) en vente libre ; alerte en 1968 (CH) ; sortie en 1972 (CH, DE, OE)... Le *déchallenge collectif* dû au retrait fut positif, l'épidémie d'hypertensions pulmonaires prit fin⁶

* Ce fut le chef de file des anorexigènes amphétaminiques dangereux. Le fumarate d'aminorex fut lancé en Suisse (CH) vers 1965 puis en Autriche (OE) et en Allemagne (DE), et peu après des symptômes d'hypertension pulmonaire primitive ou HPP (une maladie rare, invalidante, trop souvent fatale) apparurent chez les obèses exposés; une première série de cas, 20 fois plus nombreux qu'auparavant, fut publiée en 1968 par un médecin bernois⁷

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

On a calculé que les obèses exposés au produit couraient **98 fois** plus de chances (RR = 98 ou + 9 800%) de souffrir d'hypertension pulmonaire et que 1 cas sur 5 des HPP dans la population était dû à ce produit amaigrissant⁸...

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

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

Bien que l'administration d'aminorex à des animaux de laboratoire n'eut pas produit d'élévations chroniques de la pression artérielle pulmonaire, le lien temporel entre la prise d'aminorex et l'incidence des cas d'HPP a entraîné le retrait du médicament

⁴ Prescrire 1993 ; 13(135) : 646

⁵ Mendes et al. <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14740338.2016.1217989>

⁶ Fishman AP. Circulation 1999 ; 99 : 156 - <http://circ.ahajournals.org/content/99/1/156.full>

⁷ GURTNER Schweiz Med Wochenschr 1968;98:1579

⁸ KRAMER. J Clin Epidemiol 1998;4:361

en 1968, suivi d'un déclin de l'incidence de l'HPP au cours des 3 années subséquentes...

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

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) TCA was 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)⁹ »

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 fallacieux¹⁰ »

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

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

It was stopped due to a higher number of deaths in patients receiving aprotinin relative to two drugs also used to reduce blood loss – In 2011, HC concluded (sic) that the benefits of aprotinin outweighed the risks when aprotinin is used as authorized by HC »¹¹, a typical example of regulatory reversal from industry pressure

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

Michael Lincoff, director of CV clinical research at the Cleveland Clinic (a non profit private institution), one of the top hospitals in the U.S., told the Canadian Press: 'I can't think of drugs that have reached this point of being pulled and then come back' ...

I was surprised and I thought that the evidence that HC reviewed suggested that it was maybe wiser not to re-release it' said Stephen Fremes, head of cardiac and vascular surgery at Sunnybrook Health Sciences Centre and professor of surgery at the University of Toronto...

The co-principal investigator of the BART study, Paul Hébert, said the research clearly showed the drug was **unsafe in high-risk surgery**, the kind most doctors were using it for. 'Frankly, nothing's changed' he said. Since Trasylol was taken off the market, doctors have used two effective, and often much cheaper, alternatives...

As a result, Dr. Hébert and others *question the point of reauthorizing a pricey drug for which viable alternatives exist*. 'Are the benefits worth the costs and risks?' he asked »¹²

aprotinine

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

⁹ Bérrard et al. BMJ Open 2017 ; 7(1) at <http://bmjopen.bmj.com/content/7/1/e013372>

¹⁰ <http://lucperino.com/526/depakine-et-les-generations-futures.html>

¹¹ WHO Pharmaceuticals Newsletter 2011 ; 5 : 2

¹² <http://m.theglobeandmail.com/life/health-and-fitness/health/conditions/reapproval-of-anti-bleeding-drug-stirs-controversy/article595330/?service=mobile>

- * AMM en 1993, en 1995 au Canada, en 1998 aux É-U
- * Sortie du marché mondial en 2007 pour complications **fatales**
- * Commercialisé 12 ans au CA, retiré en 2007 puis réintroduit en 2011 dans la controverse

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

Fin septembre 2006, suite à une fuite, on apprend qu'une étude observationnelle tenue secrète par Bayer a été réalisée confirmant les données publiées en janvier. Le laboratoire n'en a pas informé la FDA¹³. Cette saga est survenue derrière les portes closes des salles de chirurgie cardiaque, le public n'en a jamais entendu parler

« Déjà en fin 2006 la FDA a signalé 3 études non comparatives démontrant un risque accru d'insuffisance rénale, d'IDM, d'AVC, d'insuffisance cardiaque, de décès. Elle a recueilli 291 observations d'hypersensibilité dont 52 d'évolution **mortelle** »¹⁴ - « Bayer avait fait faire un essai, les résultats montraient des taux élevés de **décès** et d'atteintes rénale et elle ne les avait pas publiés »¹⁵

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

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 CV secondaire seraient sujets à une augmentation du risque d'événement CV dès la cessation, ce qui plaide en faveur d'un lien de causalité, mais l'enquête suédoise comprend les faiblesses propres aux études observationnelles sur données sanitaires administratives¹⁶.

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 5 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 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

ASTEMIZOLE (Hismanal) *Retrait du marché pour raisons de pharmacovigilance par interaction médicamenteuse* **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

¹³ Philippe Masquelier. Rev Prescrire 2008 ; 28(292) : 155

¹⁴ Rev Prescrire 2007 ; 27(281) : 195

¹⁵ Donald W Light. Rev Prescrire 2008 ;28(297) : 553

¹⁶ Sundstrom et al. Circulation 2017 sept.

AUTOLOGOUS BONE MARROW TRANSPLANT (ABMT) 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 billion over the course of the decade for a treatment that actively harmed patients¹⁷ »

greffe autologue de moelle osseuse

* 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 couta plus de 3,4 milliards \$ US

BENFLUOREX : A DAMNING REPORT (FR)

rapport accablant sur le benfluorex

* Anne-Marie Bensadon et coll. ont rédigé en Janvier 2011 un rapport pour l'*Inspection générale des affaires sociales* :

http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/Synthese_MEDIATOR.pdf

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

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

BENFLUOREX : WHO ARE THE CULPRITS?

benfluorex : qui sont les coupables?

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

BENFLUOREX (Mediator) Retrait tardif de pharmacovigilance – Tragédie – Scandale – Indication fautive et trompeuse – Médicament mortel - Harcèlement

« Heart valve disease NNH decreased from pre- to post-marketing, from infinite to 7¹⁸»

benfluorex

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

* Entré en 1976 (FR, ES, IT). Sorti de Suisse en 1998, d'Espagne et Italie en 2005, et en 2009 (FR) ; pourquoi ce délai de 4 ans pour la France ? On peut l'imaginer, le fabricant est français. Commercialisé 33 ans en France.

* Premières morts identifiées en 1999, 2002, 2005, 2006 et 2007 mais ignorées de l'ANSM. Deux mois avant la suspension en 2009, l'ANSM autorise deux génériques, mettant en balance avec une totale inconscience le droit commercial et les risques mortels !¹⁹

* Ce scandale pharmaceutique est le plus important à avoir frappé la France depuis des décennies et fut déclenché par la

¹⁷ Shannon Brownlee. <http://www.collabrx.com/conditional-approval-right-solution-wrong-problem/>

¹⁸ Mendes et al. <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14740338.2016.1217989>

¹⁹ Debré et Even, Rapport 2011, page 48

pneumologue brestoise lanceuse d'alerte Irène Frachon et suivi d'une restructuration houleuse (mais encore insatisfaisante) de l'Afssaps rebaptisée Afsm ou Asm, et de la mise en accusation criminelle du pdg de Servier en 2011 décédé avant son procès. Frachon fut aidée par C Hill, et par A Weil qui fut *suspendu* pour l'avoir aidée !²⁰

« À peine parue, l'enquête du détective Frachon est retirée des librairies. Servier a flingué la carrière du livre en attaquant le sous-titre en justice. La question sur les décès est interdite. [i.e. *Mediator 150 mg* ne doit pas être suivi de *Combien de morts ?*]... Des enquêtes pénales sont ouvertes pour tromperies et homicides involontaires.²¹ »

* Le cardiologue Georges Chiche de Marseille déclara aux autorités en 1999 le premier cas de valvulopathie et reçut une visite du laboratoire et un appel d'un confrère pour le convaincre de changer sa déclaration. Le sénateur Autain confirma que l'agence informat le labo de la déclaration et du nom du déclarant et la déclaration sera mise dans un tiroir de l'agence pendant de nombreuses années²²

BENFLUOREX EXPOSURE ATTRIBUTABLE RISK OF VALVULOPATY risque attribuable de valvulopathie chez les exposés au benfluorex²³

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

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

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

BENOXAPROFEN (Oraflex, Opren) Médicament mortel – Inconduite d'entreprise 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, 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'²⁴...

Le retrait fut entouré d'une odeur de mini-scandale, comme en témoigne un éditorial intitulé *Opren Scandal*²⁵. 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 bénoxaprofène²⁶ ». 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..

²⁰ Debré et Even, Rapport 2011, page 48

²¹ Bernard Dalbergue. Omerta, pages 167-8

²² Alexis Clapin, *Enquêtes médicales*, page 6

²³ Nicot et coll. La Revue Médicale 2013 ; 42(4) : 411

²⁴ Rédaction. BMJ 1982; 285: 519

²⁵ BMJ 1983; 1(8318): 219

²⁶ 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

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

BENOXAPROFEN (Oraflex, Opren) Retrait de pharmacovigilance – Médicament mortel

bénoxaprofène

* un AINS de plus retiré pour atteintes digestives, hépatiques, rénales ; 61 **mortelles** au R-U, 11 aux É-U, surtout chez des aînés
AMM : 1980 (UK), 1982 (USA)

Sortie du marché : 1982 (UK, USA) – Commercialisation de 20 mois au R-U, de 3 mois aux É-U

* Retrait britannique pour hépatotoxicités fatales, suivi d'AMM aux USA puis de retrait rapide aux USA, avec *odeur d'irrégularités* entourant cet AINS COX-1 de plus. Retiré en 1982 en GB pour cause de syndrome hépato-rénal, hépatite cholestatique et dermatoses graves, 29 décès; une forte posologie y est 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'²⁷...

Le retrait fut entouré d'une odeur de mini-scandale, comme en témoigne un éditorial *Opren Scandal*²⁸. Autorisé contre toute logique aux USA puis 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 bénoxaprofène²⁹. 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 year³⁰ and generated substantial opposition. Some insurers still cover off-label use of the drug for this non-evidence-based purpose »³¹

« 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 debate³² »

« 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 billion. 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 2011³³»

²⁷ Rédaction. BMJ 1982; 285: 519

²⁸ BMJ 1983; 1(8318): 219

²⁹ 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

³⁰ <https://www.fda.gov/downloads/NewsEvents/Newsroom/UCM280546.pdf>

³¹ Darrow et al. N Engl J Med 2014; 370: 1252 - [http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmhle1311493 - t=article](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmhle1311493-t=article)

³² <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp1700446>

³³ Shannon Brownlee. <http://www.collabrx.com/conditional-approval-right-solution-wrong-problem/>

bévacizumab

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

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 indications³⁴, 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:

a) Cancéro/hématologie : Mifamurtide (Mepact – ostéosarcomes) - catumaxomab (Removab - ascite maligne) - défibrotide (Defitelio - véno-occlusion hépatique) - trabectédine (Yondelis - ovaires, sarcomes mous) - vandétanib (Caprelsa – médullaire thyroïdienne 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 (Liponor) et fénofibrate (Lipanthyl) en prévention CV – 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 bupropionne + 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 – dénosumab (Prolia) et ranélate de strontium (Protelos) dans l'ostéoporose – diacéréine (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 équinés + bazedoxifène (Duavive – ménopause)

h) Infectiologie : Moxifloxacine (Izilox) – télithromycine (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)

j) ORL/pneumologie: Éphédrine, naphazoline, oxymétazoline, pseudoéphédrine, phényléphrine et tuaminoheptane comme décongestionnant oral et nasal – 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 (Upravi – hypertension pulmonaire)

k) Psychiatrie et dépendance : Agomélatine (Valdoxan), duloxétine (Cymbalta, « Un psychotrope à éviter... tant dans la dépression, les neuropathies diabétiques, l'anxiété généralisée³⁵ »), citalopram (Seropram), escitalopram (Seroplex),

³⁴ Rev Prescrire 2017 ; 37(400) : 137

³⁵ Prescrire 2009 ; 29(314) : 895

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 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 2017³⁶

- a) 100% de ceux contre le mal de gorge, les bronchites aiguës bénignes, l'obésité, la ménopause, la cystite et les infections urinaires,
- b) 98% de ceux contre les vertiges,
- c) 70% de ceux contre la toux
- d) 50% de ceux contre la constipation
- e) 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, Cochrane collaborators or non-conflicted experts who air their views in learned journals, or in books (required when mainstream journals reject their manuscripts too often)

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
- 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'abandonner³⁷

* 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), se présente sous la forme d'un vaste répertoire de médicaments incluant les pilules que le consommateur ne devrait pas utiliser³⁸»

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 (AVC, IDM, artériopathies, décès CV) et cela est bien libellé dans la section Mises en garde et Précaution des RCP aux É-U.

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**)³⁹ et les inhibiteurs de la DPP-4 ou dipeptyl peptidase 4 (**sitagliptine** ou Januvia)⁴⁰ ... « Sans efficacité clinique démontrée sur les complications du diabète, profil d'EIM chargé, notamment des troubles de l'immunité, des pancréatites, des

³⁶ *Automédication : le guide expert*. Paris : La Martinière ; 2017

³⁷ Cette entrée est partiellement inspirée de *Prescrire* 2013 et 2014, et de Marc Girard 2013

³⁸ JC St-Onge, 2015

³⁹ Gale E. *BMJ* 2013; 346: f1263

⁴⁰ Singh et al. *JAMA Intern Med.* 2013;():1 at <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1656537>

hypersensibilités »⁴¹ en plus des hospitalisations pour insuffisance cardiaque⁴², 24 rapports de pemphigoïde bulleuse dont 3 fatales⁴³...

La liste inclut

a) les GLP-1 : **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 »⁴⁴ - Les GLP-1 sont associés à un excès de troubles biliaires selon une étude observationnelle⁴⁵

b) les DPP-4 ou gliptines: **sitagliptine** (Januvia, Janumet, Janumet XR, Juvisync), **saxagliptine** (Onglyza, Kombiglyze XR), **alogliptine** (Nesina, Kazano, Oseni), **linagliptine** (Tadjenta, 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 ÉU, exposant ainsi des millions de diabétiques - Les gliptines ont une balance bénéfices-risques défavorable selon *Prescrire*⁴⁶

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 pancréas⁴⁷ - La même année la FDA amorce une *enquête de pharmacovigilance* concernant le risque de pancréatite et de métaplasie canalaire (changements cellulaires précancéreux)⁴⁸

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 \$ le kg perdu⁴⁹ - En 2015, un *Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs*⁵⁰ 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 »⁵¹ - 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 :

⁴¹ *Prescrire* 2013 ; 33(352) : 138

⁴² 11.2.2014 - <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM385315.pdf>

⁴³ Santé Canada 25.1.2018

⁴⁴ Larry Sasich, 2016

⁴⁵ Faille et coll. *JAMA Intern Med* 2016 - doi:10.1001/jamainternmed.2016.1531

⁴⁶ 2015 ; 35(386) : 905

⁴⁷ http://www.nytimes.com/2013/05/31/business/a-doctor-raises-questions-about-a-diabetes-drug.html?_r=0

⁴⁸ <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm343187.htm>

⁴⁹ JC St-Onge. Les dérivés de l'industrie pharmaceutique, page 189

⁵⁰ Brauer et al. *CMAJ* 2015 ; 187(3) - doi: 10.1503/cmaj.140887

⁵¹ *Prescrire* 2013 ; 33(352) : 138

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 »⁵²

* Trois anticorps monoclonaux déconseillés par *Prescrire* 2011 ; 32(328) : 135

- a) Le bévacizumab (Avastin) dans le cancer du sein métastaté
- b) Le catumaxomab (Removal) dans l'ascite maligne
- c) Le cétuximab (Erbix) dans les cancers du côlon

EN CARDIOLOGIE :

Les **statines** en prévention *primaire* : certainement futiles. D'utilité négligeable en prévention *secondaire* chez toutes 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, dans la 'vraie vie'), alors que des experts considèrent que tout NNT_{clin} 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 CV »,⁵³ les É-U occupent le 2^e rang pour le taux de mortalité coronarienne avant 50 ans parmi les pays riches⁵⁴ - « Il serait facile d'économiser des fortunes – directement et indirectement en coût iatrogène - en restreignant les statines »⁵⁵ et pourquoi pas par un *moratoire sur les cholestérolémies de dépistage* !

Le **fénofibrate** (Lipanthyl), le **bézaifibrate** (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 »⁵⁶, le **nicorandil** (Adancor), l'**olmésartan** (Olmotec, pour cause d'entéropathies) dans l'hypertension, la **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)⁵⁷ ... « Il serait facile d'économiser des fortunes – directement, et indirectement en coût iatrogène, en restreignant le Plavix⁵⁸ » - Sans compter les problèmes de rebond et de sevrage rapportés après cessation brusque

⁵² Marc Girard. <http://www.rolandsimion.org/spip.php?article275>

⁵³ Marc Girard. <http://www.rolandsimion.org/spip.php?article275>

⁵⁴ http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=13497

⁵⁵ Marc Girard. <http://www.rolandsimion.org/spip.php?article275>

⁵⁶ *Prescrire* 2014 sur <http://www.prescrire.org/fr/3/31/49572/0/NewsDetails.aspx>

⁵⁷ Essai dit PRODIGY, résumé sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21095265>

⁵⁸ Marc Girard. <http://www.rolandsimion.org/spip.php?article275>

DANS LE RISQUE THROMBOEMBOLIQUE :

De nouveaux **anticoagulants oraux** à action directe tant qu'ils en 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 répandu et pour lesquels il n'y avait pas jusqu'à récemment d'antidote en cas d'hémorragie, et Xarelto (**rivaroxaban**), recommandé en une prise par jour malgré une demi-vie terminale de 5 à 9 heures... Dossiers à réévaluer avec le recul

Les deux 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 décès⁵⁹. Pour le rivaroxaban (Xarelto), l'EMA en fin 2016 contenait 4 morts par agranulocytoses et 34 Stevens-Johnson et l'apixaban (Eliquis) était associé à 11 agranulocytoses et 10 Stevens-Johnson⁶⁰

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) »⁶¹ ...

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 »⁶² ... le **donépézil** (Aricept), la **galantamine** (Reminyl), la **rivastigmine** (Exelon) et la **mémantine** (Ebixa) sont tous à écarter⁶³

« Les médicaments de la maladie d'Alzheimer disponibles début 2015 ont une efficacité minime et transitoire. Ils sont peu maniabiles 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 :

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 de la prévention du cancer du

⁵⁹ <http://www.aboutlawsuits.com/avoid-pradaxa-xarelto-public-citizen-44487/#sthash.1F8wvu6g.dpuf>

⁶⁰ *Prescrire* 2017 ; 37(401) : 187

⁶¹ Marc Girard. <http://www.rolandsimion.org/spip.php?article275>

⁶² Marc Girard. <http://www.rolandsimion.org/spip.php?article275>

⁶³ *Prescrire* 2015 ; 35(376) : 150

AMM en 1997 (É-U) et sortie en 1998 – Commercialisé 11 mois aux É-U, après environ 2,5 M de patients exposés

* C'est l'histoire d'un retrait d'un AINS COX-1 de plus pour hépatotoxicité fatale. Le 22.6.1998 la FDA annonçait le retrait de ce moi-
aussi, à cause d'hépatotoxicité responsable de décès et de greffes du foie. Le *dossier* d'AMM révélait pourtant chez les volontaires
malades soumis aux essais un excès d'élévations des enzymes hépatiques par rapport aux autres AINS, diclofénac compris...

Cette nouveauté n'offrant pas d'avantages thérapeutiques par rapport aux nombreux autres AINS, était-ce utile à la santé des
américains qu'il soit commercialisé aux USA? Non vendu au Canada, dont l'Agence mit en garde les canadiens contre l'achat du
produit aux USA⁷⁵. 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**'

BROMOCRIPTINE FOR LACTATION SUPPRESSION : BELATED WITHDRAWAL OF INDICATION *Indication mortelle – Délais mortels*
bromocriptine pour inhiber la lactation / la montée de lait : retrait tardif d'indication

* agoniste dopaminergique, inhibiteur de la prolactine, pour inhiber la lactation ; retrait d'indication en raison d'AVC et d'IDM
par vasospasmes cérébraux ou coronariens, dont une *trentaine fatals*

AMM de l'indication en 1978 (É-U) - Premiers signaux : 1980 - Retrait de l'indication en 1994 (É-U, CA)

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

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

* La bromocriptine contre la montée de lait symptomatique est un exemple parmi tant d'autres de la médicalisation du corps de la
femme, transformant une réalité physiologique en un trouble pathologique relevant d'un traitement pharmacologique dangereux

* Or, il est efficace pour supprimer la montée laiteuse chez les mères qui n'allaitent pas mais les EIM graves qui furent rarement
observés portèrent sérieusement atteinte au rapport bénéfices-risques de cette indication autorisée depuis 1978 (É-U)...

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

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

En 1988 le *Health Research Group* réagit : il soumet une pétition exigeant de la FDA le retrait de cette indication, arguant que
d'autres interventions étaient presque aussi efficaces mais sans risques graves⁷⁶.

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

⁷⁵ hc-sc.gc.ca/francais/protection/mises_garde/1998/98_39f consulté 7 avril 2005

⁷⁶ PC/HRG. Worst Pills Best Pills News 1997;3(11):48

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

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

Si des instances comme les *International Conferences on Harmonisation* (ICH) voulaient protéger la santé publique, ils recommanderaient un retrait mondial dès que le retrait est requis pour des motifs sérieux de sécurité dans un pays et que le risque est équivalent dans les autres pays. Mais les ICH sont sponsorisées par l'industrie

* L'indication demeure autorisée en France où la pharmacovigilance nationale a enregistré entre 1993 et 2008 un total de 197 déclarations dont 77 pour des EIM graves dont **2 décès**, incluant 9 IDM, 29 angiopathies cérébrales, 4 convulsions, 12 désordres psychiatriques⁷⁷ - La première publication remonte à 1985, une observation d'hypertension, AVC et réaction psychotique⁷⁸ - Voici 3 vignettes :

a) INFARCTUS DU MYOCARDE avec rechallenge positif pour l'angiospasmus : On lira avec intérêt la publication⁷⁹ d'un cardiologue français qui, en 1993, effectue une coronarographie immédiatement après la survenue d'un IDM, constate une image de sténose, et cesse la bromocriptine (Parlodel®). Pour savoir si la sténose angiographique représentait un spasme ou un thrombus, ce cardiologue décide d'effectuer un rechallenge et une seconde angiographie...

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

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

L'**imputabilité est de 4/4**, près de 100%, certaine (*definite*), sans étude pharmaco-épidémiologique structurée comme l'exigent souvent les dénigrants de la notification spontanée... Un 2^e cas fut publié au Canada en 1996, avec rechallenge positif⁸⁰

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

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

b) HÉMORRAGIE CÉRÉBRALE : Peu avant le retrait de l'indication, il fut publié un cas d'hémorragie intracérébrale accompagnée d'une poussée hypertensive, après 2 jours de bromocriptine 2,5 mg bid débutée quelques heures après l'accouchement. La soviétique de 31 ans, gravida 2 para 1, hypertendue sévère, subira 4 jours plus tard une hémorragie intracérébrale droite alors que sa tension dépassait 180 / 100 mmHg. Elle survivra avec une hémiparésie gauche⁸¹

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

⁷⁷ Rev Prescrire. 2010 ; 30(325) : 828 - En anglais 2010 ; 31(332) : 478

⁷⁸ Katz. Obs Gynecol 1985 ; 66 : 8221

⁷⁹ Larrazet. Ann Intern Med 1993 ; 118 : 199

⁸⁰ HOPP. *Canad J Cardiol* 1996; 12(4): 415

⁸¹ Iffy. PEDS 1994 ; 3 : 247

Pourquoi la pharmacovigilance canadienne a-t-elle attendu que le fabricant effectue le retrait « volontaire » de cette indication en août 1994 aux USA (grâce à la mise en demeure de Sidney Wolfe) et au Canada, avant de révéler 4 mois après ce retrait, dans son Bulletin de pharmacovigilance (1995 ; 5(1): 2) une histoire 'd'ischémie périphérique ou de spasme vasculaire qui a entraîné une amputation de la jambe gauche, à mi-mollet' chez une femme exposée en post-partum à la bromocriptine quelque part entre 1983 et 1986 ?

Pourquoi ne pas avoir publié ce cas connu près de 10 ans plus tôt? N'y avait-il pas une obligation éthique d'alerter sans délai les gynécologues au sujet de cette observation à haute valeur de signalement? L'amputation d'une jambe ne fait tout de même pas partie des problèmes de santé habituels du postpartum

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*⁸².

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 CV risk reduction and null effect on total mortality.⁸³

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.

⁸² *Rev Prescrire* 2002;22(226):191

⁸³ *Prescrire* 2018 ; 38(415) : 376

- 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 promoted⁸⁴ »

surutilisation de la chimiothérapie anticancéreuse

CAST, THE TRIAL

Cardiac Arrhythmia Suppression Trial

l'essai dit Cast

EIM paradoxal – Tragédie – Financement public – Critère de substitution invalide

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

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

La publication princeps datée du 10 août 1989 est devenue un classique du genre⁸⁵. Des milliers de coronariens ont probablement connus une mort plus précoce que celle à laquelle la Nature les destinait. Des **dizaines de milliers, peut-être 50 000**. Ce drame a fait l'objet d'un livre⁸⁶ remarquable par le journaliste d'enquête Thomas MOORE, dont le professionnalisme est reconnu aux USA...

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

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

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

« Si toutes les études sur les effets de l'administration de médicaments pour réduire les anomalies du rythme cardiaque chez les patients ayant une crise cardiaque avaient été communiquées, des dizaines de milliers de décès dus à ces médicaments auraient pu être évités. En 1993, Cowley⁸⁷ et coll. ont souligné comment une étude non publiée, réalisée 13 ans auparavant, aurait pu "laisser présager les problèmes futurs".

Neuf (9) patients étaient **morts** sur les 49 (18%) auxquels le médicament contre les arythmies (*lorcaïnide*) avait été administré contre un (1) seul patient sous placebo. "Quand nous avons effectué notre étude en 1980", ont-ils indiqué, "nous pensions que l'augmentation du taux de décès était un effet du hasard... Le développement de la *lorcaïnide* a été abandonné pour des raisons commerciales, et cette étude n'a donc jamais été publiée ; cela constitue désormais un bon exemple de 'biais à la publication'".⁸⁸ »

⁸⁴ Peter H Wise. BMJ 2016; 355: i5792 - <http://www.bmj.com/content/355/bmj.i5792>

⁸⁵ CAST. *New England J Med* 1989; 321: 406

⁸⁶ MOORE T. *Deadly Medicine - Why tens of thousands of heart patients died in America's worst drug disaster*. New York: Simon & Schuster, 1995

⁸⁷ » Cowley AJ, Skene A, Stainer, Hampton JR (1993). The effect of lorcaïnide on arrhythmias and survival in patients with acute myocardial infarction. *International Journal of Cardiology* 40:161-166

⁸⁸ Editorial commentary (2007) at www.jameslindlibrary.org

CERIVASTATIN (Baycol, Lipobay ; Cholstat ; Staltor) cérvastatine

* 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

Voir aussi CERIVASTATIN dans l'annexe STATINISATION

CERIVASTATIN AND RHABDOMYOLYSIS

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 »

cérvastatine et rhabdomyolyse

« L'histoire des statines a été marquée dramatiquement par la cérvastatine (Staltor, 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** »⁸⁹

« 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 »⁹⁰, 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 ?⁹¹ »

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*, recensés dans l'annexe SCANDALES & TRAGÉDIES. Se lisent comme un roman sauf que tout est vrai

CLIOQUINOL AND SMON

= subacute-myelo-optic-neuropathy, a clioquinol adverse drug reaction

le clioquinol et le SMON

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

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

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

* Cette histoire est une des plus instructives des *sagas de pharmacovigilance*, admirablement racontée par Ellison et

⁸⁹ Even, page 95

⁹⁰ even, page 279

⁹¹ Terence Young, 2017

Duesberg.⁹² L'EIM est une atteinte neurologique provoquant des troubles visuels chez presque 30% (jusqu'à la cécité dans près de 15% des cas), des troubles sensitifs et moteurs dans les jambes (jusqu'à la paralysie chez presque 30%, dont 15% en chaise roulante). On l'a désigné *neuropathie myélo-optique subaiguë* et abrégé SMON⁹³

CLIOQUINOL (Enterovioform, Mexaform)

Tragédie surtout Japonaise

clioquinol

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

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

SUBACUTE MYELO-OPTIC NEUROPATHY; SMON

Syndrome médicamenteux - Catastrophe de pharmacovigilance

névropathie myélo-optique subaiguë; SMON emprunt accepté

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

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

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

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

SIGNAL CASES IGNORED

cas-signaux ignorés

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

A SUCCESSFUL CLASS ACTION STORY

une histoire de recours collectif réussi

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

Les avocats mandatés découvrent que la FDA a déjà restreint le clioquinol depuis 10 ans; que des médecins étrangers qui avaient déjà rapporté les EIM du clioquinol furent contactés par Ciba-Geigy et invités à venir gratuitement visiter le fabricant en Suisse

⁹² The SMON Fiasco, Bryan Ellison & Peter Duesberg, Inventing the AIDS Virus, 1996 – The Virus Myth <virusmyth.net/aids/data/besmon> consulté 29.11.2011

⁹³ <unu.edu/unupress/unupbooks/uu05se/uu05se0e>

et à ne pas venir témoigner au Japon. Le suédois Hanson représente l'exception

On accusa le fabricant d'avoir :

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

* Le 3.8.1978 la Cour du District de Tokyo condamne le fabricant principal et tous les autres intervenants, malgré 6 ans de manœuvres des avocats de la défense. **C'est à genoux à la télé que le représentant du fabricant doit offrir des excuses et une compensation monétaire substantielle aux victimes.** La Cour prétend que :

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

CLIOQUINOL PRESCRIBERS

les prescripteurs de clioquinol

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

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

BELETED WITHDRAWAL OF CLIOQUINOL

Retrait tardif – Tragédie de pharmacovigilance – 11 000 victimes japonaises

le retrait tardif du clioquinol

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

* L'enquête de pharmacovigilance y accusa de sérieux retards dans l'obtention du retrait parce que les chercheurs japonais cherchaient un nouveau virus. Le retrait survint seulement après avoir entraîné des dégâts majeurs au Japon.⁹⁴

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

⁹⁴ R Kono. The SMON Virus Theory. Lancet, ii (1975): 370-371 - I. Shigematsu, H. Yanagawa, S.I. Yamamoto, and K. Nake, Epidemiological Approach to SMON (Subacute Myelo-Optico-Neuropathy), Japanese Journal of Medicine, Science and Biology, 28 Supplement (1975): 23-33

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

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

a) On prescrit pour des problèmes gastro-intestinaux, incluant les crampes abdominales et la diarrhée; le SMON débute par des symptômes digestifs qu'on interprète comme une aggravation de la maladie traitée et alors on poursuit à plus forte dose le traitement au clioquinol. C'est le *biais protopathique*, défini comme une prise de médicament motivée par l'apparition des premiers symptômes de la maladie

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

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

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

DRUG SAFETY INVESTIGATION MILESTONES

dates repères de l'enquête de pharmacovigilance

* 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

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'établissement médical est convaincu qu'il s'agit d'une maladie infectieuse, contagieuse par surcroît. 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 écovirus 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 antidiarrhéiques, Enterovioform® et Émaform®, 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 monde⁹⁵

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 »⁹⁶

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

TWO CLINICAL VIGNETTES

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, serrements); 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

⁹⁵ 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

⁹⁶ Peter H. Duesberg, The SMON Fiasco, Inventing the AIDS Virus, Regnery USA 1996, 720 pages — <http://www.virusmyth.com/aids/hiv/besmon.htm>

jambes »⁹⁷

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 clioquinol 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

CONTAMINATED BLOOD AND DERIVATIVES

Retrait des lots contaminés

sang et dérivés contaminés

* Sang et facteur anti-hémophilique contaminés au VIH ou au VHC, entraînant Sida et hépatite C potentiellement **fatals**. Une tragédie et un scandale

Début de la contamination : années 1980 (surtout FR, CA, CHI, JA, R-U, USA). Fin de la contamination: années 1990 (surtout FR, CA, CHI, JA, R-U, USA)

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 injustifiée⁹⁸ »

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 MEDICINE - Why Tens Of Thousands Of Heart Patients Died In America's Worst Drug Disaster – (Livre)

MOORE, Thomas. New York: Simon & Schuster, 1995 (Épuisé⁹⁹) - 350 pages – ISBN 0684804174

Tragédie

TN : Avoid confusion with *Deadly Medicines* by Gotzsche

« Although randomized controlled trials have been utilized since the 1940s, the ability of the RCT to truly upend current medical practice was not realized until the early 1990s with the publication of the *Cardiac Antiarrhythmic Suppression Trials* or CAST (Echt et al. *N Engl J Med* 1991; 324: 781). CAST tested whether prevailing management—the use of Class 1c antiarrhythmic agents (flecainide, encainide, and later moricizine) improved outcomes for patients who recently suffered a MI...

Cardiac dysrhythmia was (and remains) one of the most common causes of early death post-MI. Prior research had implicated the frequency of premature ventricular contractions (PVCs) to these arrhythmic deaths, and anti-arrhythmic agents consistently suppressed PVCs...

Thus, the idea that these drugs would improve outcomes was widely held. In fact, cardiologists were so confident these agents improved outcomes that recruitment to the CAST trial was slow, as many felt it was unethical to allow patients a chance of receiving placebo (Moyé & Tita, *Circulation* 2002; 105: 3062)...

CAST trialists however reached the exact opposite conclusion, showing increased rates of death from the use of these drugs, contradicting nearly a decade of widespread practice, and showing that even the best mechanistic reasoning could be wrong...

The results of CAST imply that premature ventricular contractions are either (a) not causally related to death or

⁹⁷ Présentée par le médecin H Beppu en conférence de presse à Genève en 1980

⁹⁸ *Prescrire* 2018 ; 38(415) : 330

⁹⁹ <http://www.amazon.com/Deadly-Medicine-Thousands-Patients-Americas/dp/0684804174>

(b) the off target effects of treating PVCs with these drugs outweigh the benefits. Some estimate that 50,000 Americans died because of this erroneous practice during the years it was in favor »¹⁰⁰

Médication Mortelle – Pourquoi des dizaines de milliers de cardiaques périrent au cours de la pire catastrophe médicamenteuse des États-Unis (Traduction libre)

* Probablement le meilleur livre de ce journaliste Américain, et un des meilleurs livres pour comprendre les rouages de la FDA dans les années 1990. Dossier noir de certains anti-arythmiques qui tuent, une dizaine voire des dizaines de milliers d'américains cardiaques en furent victimes. La lecture est un pur délice, l'auteur est un des grands du journalisme d'enquête médical. On y apprend comment des jeux de coulisse peuvent s'avérer mortels pour des milliers de patients...

Un livre des plus fouillés sur les complicités entre la FDA, les firmes et les experts universitaires. L'un des deux anti-arythmiques incriminés fut retiré (encainide), l'autre (flécaïnide ou Tambocor) n'est pratiquement plus utilisé et ce, seulement en cardiologie de soins secondaires ou tertiaires (rythmologie). Ce livre est exceptionnellement bien écrit et bien documenté, destiné à un lectorat élargi et aux historiens de la cardiopharmacologie

DEADLY PSYCHOTROPICS

*Médicaments mortels – Usages inappropriés
psychotropes mortels*

« Mal prescrits, les antidépresseurs peuvent conduire à des passages à l'acte suicidaires ou meurtriers¹⁰¹ »

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

Igho J ONAKPOYA et al. *BMC Medicine* 2015 ; 13: 26 - doi:10.1186/s12916-014-0262-7

<http://www.biomedcentral.com/1741-7015/13/26>

Médicaments mortels – Retraits tardifs

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

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

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

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

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

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

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

¹⁰⁰ <http://www.thecd.org/article/view/2854/3787>

¹⁰¹ Bernard Dalbergue, Omerta, page 138

different countries »

Retards dans les retraits du marché de médicaments auxquels on a attribué des morts : Recherche systématique et analyse –
(Traduction libre)

DENOSUMAB (Prolia) Indication injustifiée

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 cancers¹⁰² » - Vient de s'ajouter un effet rebond suspecté dès 2015¹⁰³; 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 déconseillé¹⁰⁴. Déjà 11 cas rapportés en France depuis 2011 selon l'Ansm en 2018

DEXFENFLURAMINE (Isomeride ; Redux, Adifax)

dexfenfluramine

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

* un coupe faim amphétaminique 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 15.2.2016¹⁰⁵ par le titulaire européen Jensen qui avait obtenu l'homologation de l'Ema le 24.6.2016

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

¹⁰² *Prescrire* 2011 ; 31(329) : 167

¹⁰³ Tsourdi et al. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28789921>

¹⁰⁴ <https://www.rts.ch/info/sciences-tech/medecine/9271208-l-osteoporose-au-coeur-d-un-scandale-decouvert-a-lausanne.html>

¹⁰⁵ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/03/WC500203195.pdf

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) »^{106,107}

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 CV (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 reins¹⁰⁸

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 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 2012¹⁰⁹ en association à doses fixes avec l'antiépileptique topiramate (Epitomax), sous le nom de Qsymia : c'est une pure *aberration*¹¹⁰. 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

¹⁰⁶ Prescrire 2012 ; 32(343) : 327

¹⁰⁷ Prescrire 2017 ; 37(400) ; 105

¹⁰⁸ Prescrire 2010 ; 30(317) : 187

¹⁰⁹ <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm312468.htm>

¹¹⁰ Bruno Toussaint. BMJ 2013;346:f3026

augmentation relative de 16% du risque de valvulopathie par action latérale sur les récepteurs 5-HT2B. Risque inacceptable selon Prescrire¹¹¹. Refusé dans l'UE par L'Ema

DIETHYLSTILBESTROL or DES in utero (Distilbene) Tragédie

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

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

20+ years after birth, DES daughters were found to have much higher rates of infertility. Many had poorly developed reproductive organs and some developed a **rare vaginal cancer**. Research is going on now following the grandchildren. (For more information on the issues facing DES mothers, daughters, sons, and grandchildren, please see the [DES Action website](#) ¹¹²»

diéthylstilbestrol (DES) in utero

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

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

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

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

DROPERIDOL

dropéridol (Droleptan)

Restrictions en 1997 – Retrait mondial en 2001 pour arythmies

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, exposé à un surcroît de troubles cardiovasculaires et d'insuffisances rénales »¹¹³, pourquoi le garder sur le marché ?

Parmi les sartans, l'**olmésartan** (Olmotec, Alteis) « exposé à des entéropathies avec des diarrhées chroniques »¹¹⁴ et ne convient ni aux adultes ni aux enfants

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 cutanés¹¹⁵ - Rien ne justifie d'utiliser le piroxicam... devrait être retiré du marché¹¹⁶ » - « Risque gastro-intestinal (perforations), cutané (Lyell,

¹¹¹ Prescrire 2014 ; 34(364) : 99

¹¹² Su Roboti, for <https://desaction.org>

¹¹³ Prescrire 2013 ; 33(352) : 138

¹¹⁴ Prescrire 2015 ; 35(386) : 947 et 2018 ; 38(412) : 139

¹¹⁵ Prescrire 2013 ; 33(352) : 138

¹¹⁶ Prescrire 2009 ; 29(312) : 736

Stevens Johnson), sans efficacité supérieure »¹¹⁷...

Le **kétoprofène** « Pour photosensibilisations graves citées dans BIP31.fr dès 2003 »¹¹⁸ - - L'**indométacine** (Indocid) « chez le sujet de 75+ ans en raison d'effets indésirables neuropsychiques »¹¹⁹ - La phénylbutazone (Butazolidine) « pour ses EIM hématalogiques graves »¹²⁰...

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

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 »¹²³ - « Source d'hépatites graves et sans supériorité »¹²⁴

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 »¹²⁵, des convulsions...

L'antitabagique **varénicline** (Champix/Chantix), agoniste partiel des récepteurs cholinergiques nicotiques, proposée comme antitabagique - « Exposé à des suicides »¹²⁶ - Déjà en 1996-2010 la FDA avait recensé près de 3 000 cas de suicides, automutilisations et dépressions graves associés au produit¹²⁷. 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 tabagique¹²⁸

ENCAÏNIDE (Encaid)

encaïnide

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 + bazedoxifène

* sorte de me-too du Premarin mais avec un nouveau progestatif, *Prescrire* le déconseille¹²⁹, tout comme *WorstPillsBestPills*¹³⁰

¹¹⁷ BIP31.fr

¹¹⁸ BIP31.fr

¹¹⁹ BIP31.fr

¹²⁰ BIP31.fr

¹²¹ BIP31.fr

¹²² *Prescrire* 2013 ; 33(352) : 138

¹²³ *Prescrire* 2007 ; 27(290) : 907

¹²⁴ BIP31.fr

¹²⁵ *Prescrire* 2013 ; 33(352) : 138

¹²⁶ *Prescrire* 2013 ; 33(352) : 138

¹²⁷ Moore et coll. *PLoS One* 2011 ; 6(11) : 7 cité par *Prescrire* no. 342 p. 271

¹²⁸ <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66287152>

¹²⁹ *Prescrire* 2017 ; 37(401) : 167

¹³⁰ WPBP 2015 Sept, 3-5

(É-U) parce que les risques, notamment thromboemboliques, sont insuffisamment évalués en 2017

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 sont appropriées

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 - USA) Médicaments orphelins – AMM accélérée

* 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.

étéplirsén

NOTE : il est inconcevable d'accorder des 'laissez-approuver rapidement' pour quelque motif administratif que ce soit. Dans la liste noire de *Prescrire*¹³¹.

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 apasies 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

- * induite par le syndrome de lyse tumorale des hémopathies malignes

AMM en 2008 (UE), en 2009 (É-U). Déconseillé par *Prescrire*¹³² en 2016, pour augmentation de la **mortalité** dans cette indication

FENFLURAMINE (Ponderal, Pondimin)

fenfluramine

- * un coupe faim amphotaminique 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

¹³¹ *Prescrire* 2017 ; 37(401) : 213

¹³² *Prescrire*, 2016; 389: 177

FENFLURAMINE (Pondimin)

Retrait du marché

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 éditorial¹³³ dans le *New England* en faveur des coupe-faim malgré leur corrélation avec l'hypertension pulmonaire (le risque relatif approché est de 23 !) 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'expliquer¹³⁴. Pour la petite histoire, Gérald 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* (Isoméride, 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

FLECAINIDE (Tambocor) Tragédie

flécaïnide

* Utilisé contre les arythmies ventriculaires asymptomatiques en post-infarctus du myocarde (extrasystoles), associé à des dizaines de milliers - peut-être 50 000 - arythmies mortelles en incluant les victimes de l'encaïnide

* AMM aux É-U en 1982, sortie de l'indication en 1992 aux É-U, 10 ans plus tard

* le scandale des arrêts cardiaques irréversibles est relié aux meneurs d'opinion en cardiologie, 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*

FLUROQUINOLONES 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 infections¹³⁵ »

(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...

GLIFLOZINS AND KIDNEY FAILURE Médicaments mortels - Diabète

« A search of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database from March 29, 2013, to October 19, 2015, identified

¹³³ *N Engl J Med* 1996; 335: 659

¹³⁴ Angell & Kassirer. <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NewEngland199610033351410>

¹³⁵ Medical Letter 4.10.2016 quoted by JAMA 2016; 316(13): 1404 - doi:10.1001/jama.2016.8383

101 cases of acute kidney injury (AKI) with sufficient detail to confirm the diagnosis and demonstrate a temporal relationship with canagliflozin (Invokana, Invokamet - 73 patients) and dapagliflozin (Farxiga, Xigduo XR - 28 patients).

Hospitalization for evaluation and management of AKI was necessary in 96 of the 101 cases [95%], and 22 cases involved admission to an intensive care unit [22%]. 4 deaths occurred during hospitalization, 2 of which were cardiac-related. 15 patients received dialysis. In 58 cases, the *time to onset* of AKI occurred within 1 month or less of initiating the drug. The median age was 57 years.

In the 78 cases reporting drug *discontinuation*, 56 cases reported improvement [72% positive dechallenge], demonstrating reversibility of this adverse event in a majority of cases. 11 patients did not recover, which included the 4 deaths noted previously. 3 patients recovered with sequelae upon discontinuation, suggesting that kidney injury may not be fully reversible in some situations¹³⁶ »

gliflozines et insuffisance rénale

* Prescrire a relayé cette mise en garde dès février 2017¹³⁷ et même si ces deux molécules ne sont pas commercialisées en France, les ont inscrite parmi les médicaments à écarter à cause de nombreux autres EIM graves et sans efficacité clinique démontrée contre les complications diabète

GLIFLOZINS AS A CLASS *Produits dangereux - Diabétologie*

« SGLT-2 inhibitors should be banned. We strongly recommend physicians not to prescribe them... renal failure... possibly cancer¹³⁸ »

la classe des gliflozines

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

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 »¹³⁹

facteur antihémophilique contaminé au VIH

HOMEOPATHY

« Homeopathy in drug stores, an unholy alliance »

homéopathie

« L'homéopathie en pharmacie, un mariage contre nature¹⁴⁰ ... » - « Les traitements homéopathiques n'ont jamais fait la preuve de leur efficacité thérapeutique¹⁴¹ »

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

¹³⁶ <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm505860.htm>, 14.6.2016 - consulté 27.2.2017

¹³⁷ Prescrire 2017 ; 37(400) : 105

¹³⁸ *Med Check – TIP* 2015 ;1(1) : 3 (Japan)

¹³⁹ <https://www.industrydocumentslibrary.ucsf.edu/drug/collections/blood-products/> accessed 14.5.2016

¹⁴⁰ <http://lacoupedhygie.fr/index.php/2017/07/19/lhomeopathie-na-rien-a-faire-en-pharmacie/>

¹⁴¹ Giroud 2018, page 30

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 antitussif¹⁴² », 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 medications¹⁴³ » 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-Telegramm* (DE) en 2010

* N'apporte rien de nouveau dans la BPOC (bronchopneumopathie obstructive chronique) selon *Prescrire* (FR) en 2010¹⁴⁴

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

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

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)

MEDIATOR : LA FILLE DE BREST (FR) – (Film)

Emmanuelle BERCOT.

¹⁴² Giroud, notice complémentaire 2017

¹⁴³ <http://www.ti.ubc.ca/2017/01/26/102-indacaterol-copd/>

¹⁴⁴ *Prescrire* 2011 ; 31(33) : 328

« La réalisatrice a tourné un film sur l'affaire du MEDIATOR, ce coupe-faim qui a détruit les valves cardiaques de milliers de malades. J'ai eu la chance de voir ce film en avant-première et je voudrais partager ce coup de coeur avec vous. Je vous conseille vivement d'aller voir lors de sa sortie (fin novembre 2016 en France) le film qui retrace le combat de la pneumologue brestoise Irène Frachon pour faire interdire le médicament MEDIATOR...

Il ne s'agit pas de soutenir un combat ou de recommander par sympathie le film retraçant la vie d'une amie. Allez voir *La Fille de Brest* Parce que c'est un grand, un excellent film de cinéma. Vous y découvrirez une authentique héroïne, ce qui devient suffisamment rare pour être réjouissant¹⁴⁵»

« Le film est particulièrement juste et clair... le déni invraisemblable d'une firme... l'inertie incroyable d'une Agence...Ce film est utile et stimulant¹⁴⁶ »

MEDIATOR 150 MG : Combien de morts ? (FR) - (Livre)

FRACHON, Irène. Brest (FR): éditions-dialogues.fr ; 2010 – 152 pages - ISBN: 9782369450009 – Préface de Rony Brauman – Prix Prescrire 2011

NdT : Le titre temporaire dut se lire *Mediator 150 mg : Sous-titre censuré*, car les laboratoires Servier avaient obtenu en référé le retrait d'une partie du titre du livre. Le jugement du tribunal de grande instance de Brest admit que la mention "*Combien de morts ?*", qui figure en sous-titre, jette un "*discrédit*" sur l'image du laboratoire, "*entrave son activité et porte atteinte à ses droits*". L'auteure fit appel de la décision¹⁴⁷ et gagna sa cause en janvier 2011

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

« Le 25 novembre 2009, l'Afssaps annonce la suspension de l'AMM du Mediator (benfluorex), commercialisé depuis plus de 30 ans par le laboratoire Servier, alors consommé quotidiennement par près de 300 000 Français.

Cette décision fait suite à la révélation d'une toxicité grave directement liée au médicament : une atteinte des valves du coeur, aux conséquences parfois **mortelles**...

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

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

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

MEDIATOR AND THE FRENCH ERIN BROCKOVICH *Lanceuse d'alerte - Éthique industrielle – Laxité d'agence – Harcèlement – Médicament mortel*

* nickname of a *whistleblower*, French pneumologist Irène Frachon, who wrote a book on the Mediator (benfluorex) scandal leading to its scandalously belated withdrawal from the market, an enquiry into the inner workings of the drug agency, and charges against the billionaire owner-founder-CEO of the manufacturer. He died before the end of his trial

« Irene Frachon was the main whistleblower in the Mediator (fenfluorex) scandal (FR) » - « In France, use of benfluorex (Mediator) during the period 1976–2009 is likely to be responsible for around 3 100 hospitalizations and up to 1 300 deaths due to valvular insufficiency. These figures may be underestimations »¹⁴⁸

le Mediator et la Erin Brockovich française

¹⁴⁵ Dominique Dupagne. <http://www.atoute.org/n/article345.html>

¹⁴⁶ Prescrire 2017 ; 37(399) : 65

¹⁴⁷ http://www.lemonde.fr/livres/article/2010/07/03/mediator-150-mg-le-remede-dangereux_1382725_3260.html#IGz32FbRJM9vXYk.99

¹⁴⁸ Fournier & Zureik. PDS 2012 ; 21(4) : 343

N.d.T. : EB est une militante de l'environnement aux USA ; dans un film portant son nom, elle fut incarnée par Julia Roberts qui en remporta un Oscar

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

Le procès au pénal était prévu le 14 mai 2012 à Nanterre¹⁴⁹ mais Monsieur Jacques Servier, 'unique propriétaire, mis en examen pour homicides et blessures involontaires'¹⁵⁰ est décédé avant la fin des procédures

"La pneumologue Irène Frachon a joué un rôle-clé dans l'éclatement du scandale du Mediator. Des centaines de morts en raison des ratés du système national de surveillance des médicaments et de ses liens trop étroits avec l'industrie"¹⁵¹ - « En 2007, Irène Frachon, pneumologue au CHU de Brest constate des cas d'atteintes cardiaques chez des patients traités par le Mediator, qu'elle rapproche des effets attribués à la dexfenfluramine, une molécule de la même famille des mêmes laboratoires Servier...

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

Les laboratoires Servier lui font un procès au motif que le sous-titre *Combien de morts ?* est une mention 'accusatoire grave, inexacte et dénigrante'. Servier gagne ce procès, perd en appel en janvier 2011. L'évaluation aboutit quelques mois plus tard au chiffre d'au moins 500 morts mais le nombre de victimes est estimé en 2012 à 1300 morts. Une grande partie aurait pu être évitée si l'alerte avait été entendue plus tôt, mais surtout si le médicament n'avait pas été autorisé par l'Afssaps »¹⁵²

MEDICAL DEVICE SURVEILLANCE

medical device monitoring ; device safety surveillance / monitoring ; medical device postmarketing monitoring / reporting (program)

« Compared to drugs, the FDA requires little evidence that devices are safe to use and work as intended, and [many unsafe devices remain on the market](#), even when known safety problems exist »

EXAMPLE (USA) : « Before Paul Rheingold took on the Dalkon Shield™ intrauterine device (IUD) mass tort/class action case in the 1970s he actually invented this legal form - a decade earlier in relation to MER/29 (triparanol) a cholesterol-lowering drug taken off the market in 1961 for causing blindness among other things. In those days it was rightly called a 'mass disaster' case and of course it still is a mass disaster... Rheingold's 1968 account in the *California Law Review* is called 'The Mer/29 Story: An instance in successful mass disaster litigation'¹⁵³»

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

Manufacturer A.H. Robins suspended sales in 1974 under pressure from the FDA, but didn't recall the device, leaving thousands of women at risk. Robins eventually declared bankruptcy, 300,000 women filed claims, and lawyers hammered out a \$3 billion settlement. The disaster fueled efforts to better regulate the medical device industry. It also discouraged a generation of women from using IUDs¹⁵⁴»

matériorvigilance

= Surveillance de la sécurité des instruments et dispositifs médicaux qui agissent par leurs propriétés mécaniques ou physiques.

¹⁴⁹ http://www.lemonde.fr/retrospective/visuel/2011/11/28/quelle-est-la-personnalite-de-l-annee-a-vous-de-voter_1610407_1453557.html

¹⁵⁰ MB-J, La vérité..., page 478

¹⁵¹ Marc Thibodeau. Les morts du Mediator: Scandale en France autour d'un médicament controversé interdit après 35 ans. La Presse (Montréal) 1.10.2011, page A30

¹⁵² Lettre ouverte au Sénat (FR) par le Réseau Environnement Santé et par la Fondation Sciences citoyennes, novembre 2012

¹⁵³ Harriet Rosenberg 2013

¹⁵⁴ Nina Martin. <https://www.propublica.org/article/most-drugs-not-tested-pregnant-women-anti-nausea-cure-why-thats-a-problem>

Les risques de lésions, par défaillance instrumentale, sont aussi importants à surveiller que les lésions effectivement survenues – = Système de surveillance des incidents ou des *risques* d'incidents résultant de l'utilisation des dispositifs médicaux (Décret 96/32 du 15-1-96 concernant les dispositifs médicaux après leur mise sur le marché. Code de la santé publique art. R5212-1) (FR)

Elle chevauche parfois le contrôle de qualité (*quality control*), la surveillance de la qualité de fabrication des médicaments, pour découvrir les malfaçons, les défauts, les imperfections, pouvant entraîner des risques à la santé. Les programmes nationaux de matériovigilance sont généralement lamentables, on laisse aux fabricants le soin de s'auto-surveiller. On découvre trop tardivement les dégâts par les tribunaux, les règlements amiables.

EXEMPLE (FR) : La société PIP (Poly Implant Prothèse) fondée en 1991 par Jean-Claude Mas fabrique depuis mi-2000 des prothèses mammaires. Fin 2000, des implants PIP se sont révélés *défectueux* par la présence d'un gel de silicone *artisanal* non-conforme, à la place du gel traditionnel américain *Nusil™*.

75 % des implants étaient remplis de gel PIP, et 25 % seulement avec du Nusil™, de façon à faire illusion quant à la provenance de sa matière première. En 2009, le prix du gel PIP était de 5 € par litre, contre 35 € pour le Nusil™, soit une différence de 10 € par implant (de 330 ml) et un gain de 1 M € par an pour une production de 100 000 prothèses.

Le gel PIP était notamment réalisé à partir d'huiles de silicone industriel de marque *Brenntag*. JC Mas cache la fraude à l'organisme de certification TÜV (homologue allemand de l'Afssaps)... Environ 300 000 femmes dans le monde seraient porteuses au mépris des normes sanitaires appropriées¹⁵⁵. Fin Avril 2016 en cour d'appel une peine de 4 ans de prison ferme est infligée au fondateur de PIP.

MIBEFRADIL (Posicor) Retiré pour interactions médicamenteuses

« Taken off the market for unanticipated pharmacokinetic interactions¹⁵⁶»

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

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 rapportés¹⁵⁷

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 alternative équivalente mais très peu 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

¹⁵⁵ Lettre ouverte au Sénat (FR) par le Réseau Environnement Santé et par la Fondation Sciences citoyennes, novembre 2012

¹⁵⁶ Jerry Avorn, *Powerful Medicines*, p. 14

¹⁵⁷ *Prescrire* 2018 ; 38(415) : 326

PRACTOLOL (Eraldin)

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.

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

* 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 FDA¹⁵⁸

* 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 obesity¹⁵⁹

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, USA). Despite this, off-label use still continues both in AU and overseas »¹⁶⁰

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)

RIMONABANT (Acomplia) Médicament mortel

« Psychiatric disorders NNH decreased from pre- to post-marketing, from 12 to 9¹⁶¹ »

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 (FR, UE), sortie en 2008 (UE, FR)

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

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

¹⁵⁸ Bruno Toussaint. *BMJ* 2013; 346: f3026

¹⁵⁹ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002350/WC500134085.pdf

¹⁶⁰ <http://www.nps.org.au/health-professionals/health-news-evidence/2014/magnesium-leg-cramps>

¹⁶¹ Mendes et al. <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14740338.2016.1217989>

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 prevented¹⁶² »

« 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...

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 billion from Vioxx. Merck reserved \$970 M to pay for its Vioxx-related legal expenses through 2007, and has set aside \$4.85 billion for legal claims from US citizens¹⁶³ »

« Myocardial infarction changed direction from pre- to post-marketing : from **NNT of 1305** to **NNH of 270**¹⁶⁴ »

« Merck settled thousands of lawsuits in the US over the effects of Vioxx for US\$ 4.85 billion (AU\$ 7.14 billion) but made no admission of guilt.¹⁶⁵ »

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 siècle¹⁶⁶ »

* Le prix Galien fut remis au Vioxx un an avant qu'il n'ait tué quelques milliers d'Américains¹⁶⁷ - « 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"¹⁶⁸ » Ce prix s'attribue dans un cercle de mutuelle admiration

EN FRANCE

* Novembre 1999 : AMM dans l'UE par l'EMA - « En France, Lucien Abenhaim 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...¹⁶⁹ »...

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 américaines¹⁷⁰ »

* 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'événements 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 cardiaques¹⁷¹ »...

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'événements cardiaques et vasculaires graves. Les autorités françaises disposaient d'un signal significatif qu'elles n'ont pas vu¹⁷² » ou pas voulu voir !

¹⁶² Topol EJ. N Engl J Med 2004; 351: 1707 at <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/New Englandp048286>

¹⁶³ <https://en.wikipedia.org/wiki/Rofecoxib>

¹⁶⁴ Mendes et al. <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14740338.2016.1217989>

¹⁶⁵ ahrp.org, 2009

¹⁶⁶ Bernard Bégaud, cité par Anne-Marie Barret, in Omerta, page 219

¹⁶⁷ Debré & Even, Rapport officiel, 2011

¹⁶⁸ 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>

¹⁶⁹ Anne-Marie Barret, in Omerta, page 220

¹⁷⁰ Op. cit., page 222

¹⁷¹ Op. cit. page 227

¹⁷² Op. cit, page 228

* En hiver 2001 la FDA sonne l'alerte, « Le médicament est dangereux pour le cœur dès le premier mois de traitement¹⁷³ 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 médecins¹⁷⁴, 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

ROSIGLITAZONE (Avandia)

« Myocardial infarction changed from pre- to post-marketing, from NNT of 510 to NNHs ranging between 152 and 568¹⁷⁵ »

Retrait du marché -

rosiglitazone

* hypoglycémiant, un de plus de la famille des thiazolidinediones dites glitazone ; retiré pour sur-risque coronarien et cardiovasculaire¹⁷⁶, œdème maculaire¹⁷⁷, tous des EIM paradoxaux. Un scandale

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

Alarmes : dès 2002 par *Prescrire* ; dès 2007 par Nissen¹⁷⁸.

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 fabricant¹⁷⁹ ... 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 GSK¹⁸⁰

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 médicament¹⁸¹

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 »¹⁸²

rosiglitazone

SIBUTRAMINE (Meridia) Médicament mortel

« CV events NNH decreased from pre- to post-marketing, from infinite to 245¹⁸³ »

¹⁷³ Op. cit, page 224

¹⁷⁴ Op. cit., page 223

¹⁷⁵ Mendes et al. <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14740338.2016.1217989>

¹⁷⁶ 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

¹⁷⁷ Idris et al, *Arch Intern Med* 2012; 1-7 - doi:10.1001/archinternmed.2012.1938

¹⁷⁸ *New England* 2007 ; 356 : 2457

¹⁷⁹ Wang et coll. *BMJ* 2010 ; 340 : c1344

¹⁸⁰ <https://www.statnews.com/pharmalot/2016/06/06/supreme-court-glaxo-racketeering-diabetes/>

¹⁸¹ McGauran et al. *Trials* 2010; 11(37) : 1

¹⁸² Melissa Davey. <http://www.theage.com.au/national/deceitful-big-pharma-accused-of-putting-lives-at-risk-20130406-2he0n.html>

¹⁸³ Mendes et al. <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14740338.2016.1217989>

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

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 prevention¹⁸⁴ »

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 longtemps¹⁸⁵»

« 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 longtemps¹⁸⁶»

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 européenne¹⁸⁷ ».

En 2004 : AMM européenne par procédure centralisée

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*¹⁸⁸ :

« 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 risk¹⁸⁹ »

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 heparin¹⁹⁰ » 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

¹⁸⁴ Bolland & Grey. BMJ 2016; 354: i5109 - doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i5109>

¹⁸⁵ Prescrire 2017 ; 37(403) : 343

¹⁸⁶ <http://www.prescrire.org/fr/3/31/49483/0/NewsDetails.aspx>

¹⁸⁷ Mediapart, 28.4.2012

¹⁸⁸ JAMA 1988 ; 259 : 1203

¹⁸⁹ <http://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/370796>

¹⁹⁰ <http://vitals.nbcnews.com/news/2012/08/28/13529298-drug-ingredients-made-in-china-entering-market-with-little-oversight?lite>

AMM en 2007 (É-U), sortie du marché en 2008 (USA, DE)

* Ce cas rappelle l'histoire de la :

- firme qui en 1937 vendit aux É-U un elixir de sulfanilamide dissous dans un antigel pour automobile, plus de 100 morts, ou
- 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 »¹⁹¹

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 :

- Cancer utérin endométrial : 1,49 par 1000 femmes-année, d'où un NNH de 671 femmes-année
- Sarcome utérin : 0,13 par 1000 femmes-année, d'où un NNH de 7692 femmes-année
- Accident vasculaire cérébral (AVC) : 0,43 par 1.000 femmes-année, d'où un NNH de 2325 femmes-année
- 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

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 ans¹⁹². Un antibiotique macrolide de plus, davantage nocif qu'utile
télithromycine

TEMAFLOXACIN (Omniflox, Teflox) *Médicament mortel*

témafloxacin

* une fluoroquinolone antibiotique de plus retirée pour toxicités multisystèmes, allergies, anémies hémolytiques, atteintes rénales ; parfois **fatales**

AMM en 1992 (USA), sortie du marché en 1992 (USA). Commercialisé 4 mois aux É-U

TERFENADINE (Seldane ; Teldane)

Arrêt de commercialisation pour interaction médicamenteuse -

terféfadine

* 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)

¹⁹¹ <http://blackboxrx.com/app/display.php?id=156>

¹⁹² *Prescrire* 2018 ; 38 : 417

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 ?

THALIDOMIDE AND PHOCOMELIA *Scandale - Tragédie – Catastrophe sanitaire historique* **thalidomide et phocomélie**

NdT : L'étymologie du terme *thalidomide* est basée sur la dénomination commune *phthalimidoglutarimide* - L'étymologie de 'phocomélie' est la ressemblance des victimes avec des nageoires de phoques. Premières AMM en 1957 (DE, UK) puis en 1961 (CA). Sorties du marché en 1961 (DE, UK) après 4 ans de commercialisation, puis en 1962 (JA ; CA)

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

Lancé le 1.10.1957 en Allemagne de l'ouest (en vente libre), puis en Europe comme sédatif et contre les nausées et vomissements matinaux incoercibles de la grossesse, on commence le 27.11.1961 à le retirer du marché après des dégâts dont l'ampleur en font une des plus notoires catastrophes du 20^e siècle dans le domaine pharmaceutique et l'événement déclenchant de la mise sur pied des structures nationales de pharmacovigilance. En 1965 la plupart des pays l'avaient banni

On estime entre 7 000 et 8 000 le nombre de nouveaux-nés victimes, dont la moitié environ ne survivèrent pas, faisant de la thalidomide un *médicament mortel* en plus d'être invalidant toute la vie durant, mais des enquêtes avancent le chiffre de 20 000 victimes. Près de 40% des victimes décèdent avant l'âge de 1 an ; au début en Allemagne on avait tellement honte de ces bébés que certains étaient laissés mourir à la naissance par l'accoucheur, ou encore des parents désespérés les plaçaient en hébergement pour invalides où, rarement, on allait jusqu'à les tuer.

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

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

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

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

- * 34-38 jours pour l'absence d'oreilles ou la surdité
- * 39-45 pour une malformation des oreilles
- * 38-44 jours pour l'absence de pouces
- * 38-45 jours pour l'absence de membres (bras, jambe)

- * 38-50 jours pour le rétrécissement des bras ou la dislocation des hanches
- * 42-46 jours pour l'absence de jambes
- * 44-49 pour de petites jambes rétrécies
- * 46-48 pour une malformation des pouces (trois jointures)

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

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

l'humain mais il n'a pas été utilisé lors de la toxicologie animale initiale¹⁹³.

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

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

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

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

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

Ensuite par la distribution géographique des ventes qui correspondait à l'incidence, d'une région et d'un pays à l'autre.

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

b) EN ALLEMAGNE

Des éléments circonstanciels suggèrent que le produit fut mis au point par l'infâme Otto Ambros qui, après avoir développé le gaz toxique sarin, cherchait un antidote, qu'il aurait testé dans les camps de concentration hitlériens¹⁹⁴. Officiellement la synthèse fut faite en Suisse par Ciba en 1953/4 puis la molécule fut vendue en 1954 à la Chemie Grunenthal en Allemagne de l'Ouest sous la direction de l'ancien Nazi Hermann Wirtz, c'est là que débutent les essais cliniques en 1955 ; la mise au point permet le 1.10.1957 d'obtenir l'AMM comme sédatif/hypnotique.

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

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

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

Un cas de phocomélie est observé en 1959 à la clinique pédiatrique de Hambourg alors que de 1949 à 1959 aucun cas de phocomélie 'naturelle' n'y avait été observé, suivi de 30 autres cas de phocomélie observés à la clinique de Hambourg dès octobre 1960. Une mère attire l'attention du Dr Widkund Lenz et le père passe de porte en porte avec la photo du bébé. Le Dr Lenz est réceptif et en novembre 1961 il présente à des pédiatres réunis à Kassel une première série de cas plaidant en faveur de la causalité et informe Gruenthal par téléphone le 16.11.1961 qui se contente d'abord de nier tout lien de causalité avant de céder au battage médiatique. C'est l'année des premières publications d'*observations cliniques* d'embryopathies phocoméliques¹⁹⁵.

L'enquête de pharmacovigilance fut complétée par étude observationnelle *cas-témoins*¹⁹⁶ – mais le risque relatif était tellement

¹⁹³ Mellin. New England 1962; 267: 1184 – Nowack. Human-Genetik 1965; 1: 516 – Griffin. Adv Drug React Toxicol Rev 1994; 13: 65

¹⁹⁴ Dr Matin Johnson, Thalidomide Trust

¹⁹⁵ Distillers Company (Biochemicals Ltd). Distival. Lancet 1961; 2: 1262 – McBride : Thalidomide and congenital abnormalities. Lancet 1961; 2: 1538

¹⁹⁶ Mellin. New England 1962; 267: 1238

élevé que même un non-expert aurait pu conclure au lien de causalité entre phocomélie et thalidomide : un taux de 20% chez les femmes exposées contre 0,01% (1/10 000) chez les non-exposées, pour un **RR de 500:1**

L'augmentation des cas allemands, 154 cas à la seule clinique de Hambourg, est corrélée avec l'utilisation du produit et son retrait du marché correspond à la chute des phocomélies dans ce pays. On peut parler de challenge collectif et déchallenge collectif positif¹⁹⁷. Un suivi d'une cohorte prospective de 113 grossesses, mené rétroactivement, ne fit que conforter l'imputabilité¹⁹⁸.

« Mis en accusation dans une première publication dès 1961, le labo allemand choisit de nier l'évidence... Plus de 10 000 enfants malformés sont nés dans le monde, dont 3 000 en République fédérale allemande¹⁹⁹ »

c) AU ROYAUME-UNI

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

Au début de l'épidémie de phocomélie, elle refuse toute compensation aux victimes mais après > 400 victimes elle décide le 30.7.1973 de remettre 6 M£ aux 340 victimes non encore compensées et dépose 2 M£ dans un fond en fiducie. La tragédie lui coûtera en tout 28,4 M£.

Les victimes phocoméliques souhaitent encore réparation en justice : en 1993 les 430 britanniques phocoméliques continuaient bravement leur combat devant les tribunaux²⁰⁰

d) AUX ÉTATS-UNIS

Richardson-Merrell (Cincinnati) achète en 1959 les droits d'exploitation en Amérique du Nord mais sa demande l'AMM en 1960 est refusée à la FDA par la Dr Frances Oldham Kelsey; elle sera décorée par John Kennedy pour avoir indirectement évité la catastrophe de la phocomélie aux Américains. Médecin et pharmacologue d'origine canadienne travaillant à la FDA, elle prit la courageuse décision de s'opposer à l'AMM en raison de *notifications spontanées* de troubles nerveux périphériques (neuropathies) chez l'humain, malgré les pressions de l'industrie et de la haute direction. Elle ne savait même pas à ce moment là que le produit était très tératogène. La quelque centaine de malformations signalées aux É-U résultèrent d'achats à l'extérieur du pays ou d'échantillons (2,5 millions d'unités !) à quelque 1 231 médecins qui furent avisés en décembre 1961 de ne plus prescrire le produit aux femmes enceintes ou fertiles.

e) AU CANADA

L'Agence canadienne du médicament approuva le produit en avril 1961, elle fut vendue durant 8 mois, et 56 observations de nouveau-nés déformés furent déclarées par des accoucheurs avant le retrait du marché début 1962.

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

L'entreprise canadienne Frank Horner demande en septembre 1961 la co-commercialisation sous le nom de Talimol en utilisant le même RCP que le Kevadon et l'obtient en octobre. Le 29 novembre la firme Merrell est avertie des soupçons de malformations transmis par le Dr Lenz à la Chemie Grunenthal le 16 du mois.

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

Merrell ayant pris connaissance le 29 novembre 1961 du risque *tératogène* observé en Allemagne, elle en discute avec la DAD le 5.12.1961, mais l'on se contente d'envoyer 2 courriers postaux pour informer les médecins d'une contre indication dans la

¹⁹⁷ Taussig. JAMA 1962; 180: 101 et 1106

¹⁹⁸ Kajii. Teratology 1973; 8: 163

¹⁹⁹ Bernard Dalbergue, Omerta, page 137

²⁰⁰ Gunzler. Drug Safety 1992; 7: 116 – Powell. Postgrad Med J 1994; 70: 901 – CSM/MCA. Current Problems in Pharmacovigilance 1994;20:8

grossesse, au lieu de cesser la commercialisation.

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

De plus en plus de médecins sont au courant des phocomélies rapportées en Allemagne et le 2 mars 1962 Santé Canada finit par officiellement demander aux exploitants de cesser la commercialisation, 8 mois après l'AMM et 2,5 années après le début des études bidon de familiarisation. Toutefois il en reste encore en pharmacie à la mi-mai 1962 et le 16 août 1962 le magazine McLeans publie son indignation.

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

Des prescripteurs s'opposent alors au rappel des stocks d'échantillons de thalidomide en leur possession et le Collège Royal des médecins spécialistes proteste par écrit contre le principe même du retrait d'un produit, suggérant qu'on devrait se contenter de limiter dans ces cas le droit de prescrire à des spécialistes compétents (sic). L'épouse d'un médecin, qui avait consommé en début de grossesse les échantillons gracieusement donnés à son mari, donnera naissance à un enfant phocomélique.

La réaction des autorités fut l'amendement en 1962 de la Loi des aliments et drogues, par l'introduction de la Cédule H autorisant pour la première fois les autorités à retirer un produit du marché pour raison de sécurité²⁰¹.

C'est par chance que la catastrophe est limitée car le produit est conservé seulement 8 mois sur le marché, 8 mois de trop puisqu'on connaissait déjà le problème dans d'autres pays. Pourquoi un tel délai ? Il n'y avait pas encore de réglementation fédérale permettant le retrait du marché de produits jugés dangereux, on se contentait de simples restrictions d'emploi inscrites dans les directives aux médecins.

f) EN AMÉRIQUE DU SUD

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

L'OMS et les autorités nationales permettent au Brésil une production annuelle de 8 millions de comprimés et un programme de distribution aux lépreux. Comme prévu la naissance de bébés phocoméliques reprend, bien que l'on tente d'y associer le contraceptif Norplant® qui libère un progestatif pendant 5 ans et s'implante parfois sans obtenir un consentement éclairé. Entre 1969 et 1994, une enquête a permis de recenser 34 cas d'embryopathie en Amérique du Sud²⁰².

g) MATIÈRE À SCANDALE

Les 4 conditions sont requises :

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

h) RÉFÉRENCES

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

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

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

²⁰¹ Radio-Canada a conservé dans ses archives une émission sur le sujet - http://archives.radio-canada.ca/IDD-0-16-65/sciences_technologies/thalidomide/

²⁰² OMS - Cutler. *Lancet* 1994;343:795

Lire l'histoire de la thalidomide et de son impact réglementaire, sur un site de la faculté de Droit de Harvard²⁰³.

i) ÉPILOGUE

Après le drame de la thalidomide, la FDA et à sa suite toutes les Agences du médicament en Occident, mirent sur pied des programmes nationaux de pharmacovigilance. Ce fut la première grande catastrophe pharmaceutique moderne, et le facteur déclenchant de la pharmacovigilance organisée dont le premier et plus important volet fut et demeure la notification spontanée par les cliniciens, à condition de la bien organiser et de la rendre *réactive*

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 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 1984²⁰⁴

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 afébriles, 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**²⁰⁵ »...

* 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

²⁰³ <http://leda.law.harvard.edu/leda/data/351/Lutz.html>

²⁰⁴ Lenglet & Topuz, op. cit. page 35

²⁰⁵ Bernard Dalbergue, Omerta, page 138

TRIAZOLAM (Halcion), THE SAGA

Arrêt de commercialisation pour raisons de pharmacovigilance – Scandale

la saga du triazolam

* hypnotique, benzodiazépine à courte durée retirée pour amnésies et violences **fatales**

AMM en 1977 (BE, NL), en 1979 (UK), en 1980 (FR), en 1982 (USA).

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

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

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

VIGNETTES CLINIQUES

a) Ila Grundberg

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

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

La preuve a été acceptée et la cause déboutée en février 1989 sans que Ilo Grundberg n'ait jamais à subir un procès »²⁰⁶ - Les laboratoires craignent les procès car un juge peut forcer la divulgation de documentation interne compromettante

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

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

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

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

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

LANCEURS D'ALERTE ET DÉNONCIATEURS²⁰⁷

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

b) Graham Dukes, expert européen éminemment respecté en politique pharmaceutique, médecin, avocat, alors vice président

²⁰⁶ Jonathan Gabe. <http://id.erudit.org/iderudit/502108ar>

²⁰⁷ Dyer. *BMJ* 1994; 308: 221 et *BMJ* 1994; 308: 1455 et *BMJ* 1994; 308: 677 et *BMJ* 1994; 308: 1321 – Sussman. *BMJ*, 1994; 308: 1301 – Abraham. *BMJ* 1999; 318: 46

de l'Agence hollandaise du médicament, fondateur du *International Journal of Risk and Drug Safety*, ex-rédacteur des *Side Effects of Drugs*

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

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

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

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

g) Diane Wysowski et David Barash de la FDA. Dans une comparaison des profils de pharmacovigilance du triazolam avec Dalmane® (flurazépam) et Restoril® (témazépam), ils observent que durant les 3 premières années sur le marché le triazolam avait été associé de **8 à 30 fois** plus (+800% à +3.000%) de notifications spontanées que les deux autres benzos, notamment amnésies, anxiétés, confusions, hostilités, psychoses et convulsions²⁰⁸

h) Charles Anello de la FDA rapporte en septembre 1989 que sur 6 ans de commercialisation le triazolam a généré de **8 à 45 fois** plus (+800% à +4 500%) de notifications spontanées que le Restoril® (témazépam). Pourquoi on ne l'a pas retiré du marché dès ce moment défie tout principe de pharmaco-épidémiologie et démontre un laxisme et un manque d'intérêt de l'Agence pour la santé publique, failles qui ne seront dénoncées qu'en 2006 par l'*Institute of Medicine* suite à la saga du Vioxx®.

HARCÈLEMENT DES DÉNONCIATEURS

a) Le psychiatre écossais Ian Oswald est traîné en cours²⁰⁹ au R-U par le promoteur de l'Halcion® (Pharmacia à l'époque) pour libelle diffamatoire. Il dénonce le manque de transparence du promoteur dans sa présentation à la FDA des résultats de l'essai #321 conduit en 1972 : des EIM psychiatriques avaient été omis du rapport, rien de moins...

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

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

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 aveugles²¹⁰ »

AMM en 1960 (É-U), sortie en 1962 (FR, É-U)

TROGLITAZONE (Romazon)

Arrêt de commercialisation pour raisons de pharmacovigilance - Médicament mortel

troglitazone

* hypoglycémiant oral, la glitazone princeps retirée pour hépatotoxicités parfois **fatales** ou nécessitant transplantation

AMM : 1997 (USA). Sortie du marché : 1997 (UK), 2000 (USA). Non commercialisé en FR. Deux autres glitazones, rosi- et pio-

²⁰⁸ Wysowski. Arch Int Med 1991; 151: 2003

²⁰⁹ BMJ 1994; 308: 221 - <http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/308/6923/221>, consulté 2.8.2006

²¹⁰ Mikkel Borch-Jacobsen, pages 14-16

n'ont pas une balance bénéfices-risques favorable

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 ; Fibrystal) 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 prévues ni être prévenues²¹¹. »

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 réglementaire²¹². Il a fallu 27 ans pour retirer un produit inutile

WHY AVOID 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 drugs²¹³ »

* Sidney Wolfe' team, the most respected FDA watchdog for 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

pourquoi éviter les nouveaux médicaments ?

* *Autorisation* ne veut pas dire automatiquement *usage*. Par prudence on adoptera la règle empirique des 5 ans. 'Tout nouveau tout beau' ne tient pas la route en thérapeutique ou en pharmacoéconomie

²¹¹ Gerson M. *Médecine* 2018 ; 14(2) : 54

²¹² *Prescrire* 2007 ; 27(290) : 899

²¹³ Know Your Chances, Woloshin et al. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK126166/>

XIMELAGATRAN

« Liver injury NNH decreased from pre- to post-marketing, from infinite to 5957²¹⁴ »

ximelagatran**ZIMELDINE (Zeldine, Zelmid) Arrêt de pharmacovigilance -****zimeldine**

* antidépresseur, ISRS princeps, retiré pour neurotoxicités.

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 **fatales**. Dans un marché déjà encombré.

AMM : 1980 (USA), 1982 (UK).

Sortie du marché : 1983 (UK, USA).

Commercialisé 29 mois aux É-U

²¹⁴ Mendes et al. <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14740338.2016.1217989>