

Une histoire d'alliances malsaines, de tricherie organisée et d'imposture médicamenteuse  
présentées en ordre alphabétique français avec les équivalents anglais

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

### DÉCHARGE DE NON-RESPONSABILITÉ

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

### CONVENTIONS

AMM = autorisation de mise sur le marché ; COI = conflit d'intérêt ;  
EIM = effet indésirable médicamenteux ; FMC = formation médicale continue ;  
RCP = résumé des caractéristiques du produit ; [ ] = ajout personnel ;

### MISE À JOUR

27.5.2019

(469 entrées)

### ACCEPTABILITÉ D'UN EFFET INDÉSIRABLE MÉDICAMENTEUX

Cette caractéristique d'un EIM est relative à la balance bénéfique/risque et présente différentes facettes<sup>1</sup>. Un EIM survenu ou attendu devient *inacceptable* quand son importance clinique dépasse celle de ses bienfaits obtenus ou attendus.

#### AU NIVEAU INDIVIDUEL, POUR UN PATIENT EXPOSÉ

L'évaluation et les décisions relèvent du prescripteur

En pharmacothérapie, une fois l'EIM survenu chez un patient particulier, l'acceptabilité dépend de

- la gravité de l'EIM,
- la prévention ou correction possible de l'EIM,
- l'importance de l'indication
- l'amplitude du bénéfice procuré chez ce patient par le médicament suspect,
- l'existence d'alternatives thérapeutiques chez ce patient

Quand l'EIM est jugé inacceptable, le clinicien doit mettre fin au traitement et le remplacer par une alternative thérapeutique telle que :

- une réduction de dose, pour un EIM lié à la dose
- un autre produit de la même classe,
- un produit d'une autre classe,
- une intervention non pharmacologique.

L'acceptabilité concerne aussi les interactions médicamenteuses : par exemple si un patient anticoagulé par antivitamine K a besoin d'un autre médicament reconnu capable d'interagir avec l'anticoagulant, et que cet autre médicament est vraiment indiqué (fibrillation auriculaire et valvule prothétique), cette interaction est acceptable même si l'on doit resserrer la surveillance biologique (temps de prothrombine exprimé en unités INR) et modifier au besoin la dose de warfarine (Coumadin).

Si un médicament prescrit est *inapproprié*, alors tous les EIM peuvent en devenir *ipso facto* inacceptables car le bénéfice escompté est moins important que les effets néfastes. Ce serait le cas d'un antibiotique prescrit dans une consultation sans rendez-vous

<sup>1</sup> Biron P. Bulletin d'informations de pharmacologie, BIP31

pour une grippe ou un mal de gorge d'origine virale, aucun EIM ne serait alors acceptable (allergie, diarrhée, anorexie) puisque aucun bénéfice ne pourrait logiquement survenir. Ce serait aussi le cas de statines entraînant des malaises musculaires, notamment chez les femmes, les gens âgés et les non-coronariens, toutes situations où la qualité de vie est diminuée par la statinisation sans toutefois la prolonger

Voici quatre vignettes cliniques qui distinguent entre un bénéfice ou tort *actuel* et une *probabilité* de bénéfice ou tort :

a) *Avant la survenue d'un tort actuel, comparaison avec la probabilité d'un bénéfice.* Face à un hypertendu, un praticien pourrait hésiter entre l'ajout, à un IECA ou un ARA, d'un thiazidique ou d'un bêtabloquant. Si son patient est asthmatique, cela rend inacceptable le bêtabloquant. Le thiazidique est préférable.

b) *Après un tort actuel, comparaison avec la promesse de bénéfice.* Un autre hypertendu présente une crise de goutte après le début d'un traitement thiazidique, ce qui rend celui-ci inacceptable. Le clinicien pourrait préférer un IECA (-pril) dont le bénéfice anticipé est du même ordre.

c) *Après un tort actuel et un effet pharmacologique actuel.* Un patient atteint de fibrillation auriculaire prend un bêtabloquant pour abaisser son pouls à 50. Il se plaint de rêver plus souvent et d'avoir les mains froides. Prescripteur et patient s'entendent pour conclure que dans les circonstances, l'effet pharmacologique escompté étant obtenu, ces EIM sont mineurs et acceptables. Sinon un autre bêtabloquant sera essayé. De même, si un arthritique sous célécoxib (Celebrex™) est soulagé mais présente un infarctus du myocarde, ce produit devenu inacceptable chez ce patient sera cessé par le prescripteur, et remplacé par un traitement moins risqué pour les coronaires

d) *Après un tort actuel et l'absence de bénéfice actuel.* Un homme atteint de prostatite prend un antibiotique, n'éprouve aucune amélioration symptomatique mais se plaint de troubles digestifs quotidiens reliés au produit; le prescripteur sera plus porté à changer sa stratégie thérapeutique que si la prostatite répondait bien au traitement

#### AU NIVEAU COLLECTIF

L'évaluation et les décisions relèvent des autorités

Un EIM d'un produit commercialisé est acceptable quand sa fréquence et sa sévérité sont largement compensés par la fréquence et l'amplitude du bénéfice clinique. Ce caractère d'un EIM résulte d'un jugement de valeur. Dans leur exercice de la surveillance médicamenteuse, les autorités sanitaires pourront porter un jugement d'inacceptabilité à deux périodes du développement d'un nouveau produit : avant et après l'AMM.

Un EIM devient inacceptable durant son évaluation clinique pré- ou post-AMM, dans une indication déjà approuvée ou hors-indication, quand son importance clinique dépasse celle de ses bienfaits escomptés dans la population visée avant l'AMM ou observés dans la population rejointe après l'AMM.

a) Avant l'AMM : L'Agence responsable de l'enregistrement doit examiner le *dossier* soumis et pourra refuser l'AMM si les risques observés au cours du développement semblent trop élevés par rapport au degré d'innovation thérapeutique.

b) Après l'AMM : Dans son exercice de la pharmacovigilance l'Agence pourra prendre des mesures réglementaires et imposer des restrictions d'emploi voire un retrait du marché quand un signal confirmé par enquête de pharmacovigilance rompt l'équilibre bénéfice-risque du produit. C'est le domaine de la gestion des risques.

Ainsi, quand on découvrit que le rofécoxib (Vioxx™) doublait le risque d'infarctus, il fut retiré du marché environ quatre ans après cette découverte, quatre ans trop tard mais retiré quand même... De nombreux autres produits – ou indications - arrivent ou demeurent sur le marché sans justification, ils méritent l'inscription sur une *liste noire*

EN : **acceptability of an adverse drug reaction (ADR)**

#### ACHARNEMENT PRÉVENTIF

SOC : L'*acharnement préventif*<sup>2</sup> diffère de la vraie prévention – jadis appelé hygiène – qui, elle, donnerait plus d'importance aux statuts économique, éducationnel, environnemental, occupationnel et social qu'à la préventologie pharmacologique

---

<sup>2</sup> Biron P. Billet d'humeur dans <http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr> 2010, 17, (4), 30-43.pdf – Aussi publié en anglais, en espagnol et en portugais

« Nous sommes bien dans un processus de croyance et non plus de science : un crépuscule de civilisation et un *acharnement préventif* de la machine sanitaire<sup>3</sup>. »

\* À force de promotion pour la prévention pharmacologique, le public finit par interioriser l'appétence pour ces soins : « C'est plus facile de réclamer LE bon antihypertenseur ou l'hypocholestérolémiant qu'on a célébré dans le journal que de s'interroger sur l'étrange perversité qui conduit les gens en parfaite santé à dilapider une part sans cesse croissante de leurs ressources (je ne parle pas de leur qualité de vie) sous le vaseux prétexte d'une "prévention" tentaculaire<sup>4</sup> »

EN : **preventive hounding / zealotry**; unremitting prevention

### ADDICTOVIGILANCE

= surveillance de la pharmacodépendance ; surveillance [ et prise en charge ] des cas d'abus et de dépendance liés à la prise de toute substance ayant un effet psychoactif, qu'elle soit médicamenteuse ou non, qu'elle soit légale (comme les opioïdes) ou non (comme la cocaïne), à l'exclusion de l'alcool éthylique et du tabac<sup>5</sup>.

\* abus et dépendance sont en soi des effets indésirables de type *comportemental* et les substances abusées entraînent elles-mêmes des effets indésirables d'ordre pharmacologique, toxicologique et comportemental.

EN : **addictovigilance ; drug addiction surveillance**

### ADVERSOMIQUE

= Étude des événements indésirables après immunisation à déterminisme génétique ; ils sont dits immunogénétiques au niveau individuel et immunogénomiques au niveau populationnel. Relève de la *vaccinologie*

EX : L'encéphalite après vaccin anti-VPH est un cas démonstratif d'événement post-vaccinal très rare - Tout comme le purpura thrombocytopenique immun et l'anaphylaxie, survenant chez 1 cas par 40 000 bébés après vaccination au RRO (rubéole, rougeole, oreillons) ; en France, 76% de ces cas survenant entre 12 et 23 mois de vie sont associés à cette vaccination<sup>6</sup>

EN : **adversomics**<sup>7,8</sup>

### ÂGE COMMERCIAL

SYN : ancienneté (sur le marché)

DOM : pharmacie

= décrit l'ancienneté de la présence d'un produit sur le marché, qui débute par le lancement et la mise à disposition (commercialisation effective), mais pas nécessairement le jour de l'autorisation (AMM).

NDT : *ancienneté* s'applique aussi à une maladie chronique - « Un diabète ancien... A long-standing diabetes »

SOC : Le lancement peut aussi bien survenir 24 heures que 1 an après l'AMM, c'est une question de stratégie commerciale et a peu à voir avec l'intérêt public - Les nouveaux produits devraient être facilement identifiables par les usagers comme on fait en Europe avec un triangle noir inversé dans l'étiquetage, d'autant plus que la prudence hippocratique (*Primum non Nocere*) rebaptisée *prévention quaternaire* nous incite à éviter de prescrire les nouveautés (produits, formulations, indications) moins de 5 ans après leur lancement<sup>9</sup>, en plus des anciens produits quand ils sont inutiles ou plus nuisibles qu'utiles.

EN : **age on the market**

### AJOUT À UNE CLASSE

\* Se dit d'un nouveau produit qui selon *Prescrire* n'apporte la plupart du temps rien de nouveau dans sa classe d'action pharmaco-thérapeutique.

SOC : La majorité des nouveaux produits et indications appartiennent à cette catégorie et ne font qu'encombrer le marché et ajouter aux dépenses en développement et en promotion

EN : **addition to class**

### ALÉAS DE NOS PRESCRIPTIONS RENOUVELABLES

Sens 1. (vieillissant): incertitudes ; impondérables

<sup>3</sup> Bernard Dugué. Site <http://www.agoravox.fr/tribune-libre/article/mutation-du-virus-h1n1-vous-allez-65757>, consulté 30.11.2009

<sup>4</sup> Bel Elgin, Bloomberg.com, 14.4.2019 (Traduction libre)

<sup>5</sup> Ansm, 2017

<sup>6</sup> Pediatrics 2008; 121: e687–e692

<sup>7</sup> Poland GA et al. *Semin Immunol* 2013; 25(2): 89

<sup>8</sup> Poland et al. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2843136/>

<sup>9</sup> Health Research Group de Public Citizen (É.-U.) et WorstPillsBestPills

## EN : **uncertainties / hazards of our prescriptions**

Sens 2. (plus fréquent)<sup>10</sup>: risques

EN : **hazards / risks of our prescriptions**

NDT : *hazard* a les deux sens en anglais

\* Plusieurs conditions soutendent l'utilité sur le terrain d'une ordonnance initiale *renouvelable* pour un nouveau problème ou chez un nouveau patient, pour dépasser l'omniprésent effet placebo :

- a) prescripteur : doit poser le bon diagnostic, avoir un objectif pertinent et une justification pour choisir l'approche médicamenteuse; doit bien choisir la classe, le produit, la posologie ; suivre le patient pour vérifier efficacité et tolérance, ajuster la posologie ou remettre en question l'indication si l'ordonnance est renouvelable
- b) pharmacien : doit dispenser sans erreur et renseigner adéquatement sur le mode d'emploi et sur les effets indésirables à prévenir, reconnaître ou gérer
- c) fabricant: la qualité du produit, la biodisponibilité, le conditionnement et les notices doivent être appropriées; l'accès ne doit pas être limité par le prix ou les ruptures de stock
- d) patient : doit observer le mode d'emploi et ne pas hésiter à réagir en cas d'intolérance
- e) réponse de l'organisme : faut que les bénéfices s'avèrent nettement supérieurs aux effets nocifs tout au long du traitement; certains patients répondent bien, d'autres pas ; certains tolèrent, d'autres pas

On peut raisonnablement imaginer que ces conditions - pour qu'un *service médical* soit réellement *rendu* - ne se réalisent qu'une fois sur trois environ en pharmacothérapie de terrain au long cours<sup>11</sup>, à cause des incertitudes (sens 1) et des risques (sens 2). D'où le slogan '*Mieux prescrire c'est moins prescrire*' brandi par les partisans de la *prévention quaternaire*

### ALERTE DE PHARMACOVIGILANCE

DOM : pharmacovigilance - « Une alerte de pharmacovigilance »

1. Quand l'alerte est sonnée par un professionnel de santé, comme dans l'expression *lanceur d'alerte* (whistleblower), c'est la décision personnelle d'alerter sa profession et le public d'un signal ou d'une situation qui mettent en danger la santé des consommateurs

2. Quand l'alerte provient des autorités sanitaires, c'est la réaction à une information présentant un caractère de gravité potentiel ou avéré, nécessitant sans délai des actions correctives ou préventives<sup>12</sup>. Ou encore, la réaction des autorités à un signal de pharmacovigilance important provenant surtout de la notification, en vue de protéger la santé publique.

SOC : Les mesures à entreprendre, avec l'empressement que requiert la situation, peuvent prendre plusieurs formes :

(a) l'envoi d'un *message* d'alerte aux professionnels concernés pour qu'ils prennent des précautions (site web, réseaux sociaux, médias)

(b) la mise en route d'une *enquête* de pharmacovigilance (*safety investigation*). Voir ce terme

(c) un appel à *notifier*, on parle alors de notification facilitée, suscitée, encouragée (*prompted reporting*)

(d) un *ajout* à la monographie d'un avertissement (*advisory*), d'une mise en garde en évidence (*black box warning*), d'un nouvel effet indésirable, de nouvelles caractéristiques (ex : suicide, au lieu de pensées suicidaires), de restrictions d'emploi

(e) une suspension ou un *retrait* du marché d'un produit, d'une présentation (*formulation*) ou d'une indication

(f) un déremboursement (*delisting*) par l'assurance médicament publique

\* Les agences qui réagissent rapidement aux signaux de pharmacovigilance font preuve de *réactivité*, elles n'attendent pas que l'accumulation des victimes atteignent l'état de crise ou provoque un scandale pharmaceutique ou une catastrophe sanitaire

EN : **drug safety alert**

---

<sup>10</sup> Cnrtl

<sup>11</sup> Biron P. Prescrire 1993 ; 13(132) : 470-472 - Les aléas de nos prescriptions.

<sup>12</sup> Ansm

## ALERTE PRÉCOCE DE SÉCURITÉ

SYN : pré-alerte de sécurité

EN : **safety early warning**

« In the case of Vioxx, for example, the high risk of cardiovascular trauma was posted on the web in February 2001. See the overview in *The Risks of Prescription Drugs*<sup>13</sup>... *Therapeutics Initiative*<sup>14</sup> also issued a worried assessment in 2002 »

## ALLERGOVIGILANCE

EN : **allergovigilance**

\* Étude et surveillance des effets indésirables iatrogènes au mécanisme allergique ou immunologique, notamment les anaphylaxies médicamenteuses parfois fatales et les incidents post-vaccinaux de type auto-immun.

## ALLIANCES INTÉRESSÉES (CA)

LIRE : Joel Lexchin. *Doctors In Denial : Why Big Pharma And The Canadian Medical Profession Are Too Close For Comfort*.

Toronto : Lorimer ; 2017 - ISBN 978-1-4594-1244-6 (imprimé) - ISBN 978-1-4594-1245-3 (EPUB)

Cet urgentologue universitaire expert en politique du médicament peint une fresque historique des alliances entre la profession médicale, l'industrie et les gouvernements au Canada, alliances qui se font au détriment des consommateurs bien portants ou malades

EN : **vested alliances**

## AMÉLIORATION DU SERVICE MÉDICAL RENDU ; ASMR

DOM : évaluation des produits de santé et réglementation (FR)

\* Progrès thérapeutique apporté par un médicament par comparaison aux alternatives reconnues, au produit standard

VOIR AUSSI : SERVICE MÉDICAL RENDU

EN : **improvement in medical benefit provided**

## AMINOREX

HIST : Coupe faim amphétaminique princeps retiré à cause d'hypertensions pulmonaires (NNH = ±500) dont plusieurs **fatales**. L'AMM en vente libre accordée vers 1965 (Suisse, puis Allemagne et Autriche). L'*alerte* survient en 1968 en Suisse et mène au retrait en 1972 (CH, DE, OE)... Le *déchallenge collectif* suivant le retrait fut positif car l'épidémie d'hypertensions pulmonaires prit fin<sup>15</sup>

Chef de file des anorexigènes amphétaminiques dangereux, le fumarate d'aminorex était indiqué dans la perte de poids. Peu après lancement apparurent des hypertensions pulmonaires primitives ou HPP (maladie rare, invalidante, trop souvent fatale) chez les obèses exposés; une première série de cas, **20 fois** plus nombreux qu'auparavant, fut publiée en 1968 par un médecin bernois qui alerta ainsi la communauté médicale<sup>16</sup>. Il nota que les patients étaient souvent obèses (l'indication) et souffraient d'une maladie qui progressait rapidement (caractéristique sémiologique).

L'incidence associée à la durée du traitement signe une relation dose réponse, 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 durnat les 3 ans après le retrait du marché en 1968 (constituant un déchallenge collectif positif)...

On a calculé que les obèses exposés 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 amaigrissant<sup>17</sup>... 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...

<sup>13</sup> Donald W Light, 2010. in *The risks of prescription drugs*, page 14, fig. 1.2 -

[http://www.pharmamyths.net/the\\_risk\\_proliferation\\_syndrome\\_behind\\_prescription\\_drugs\\_127198.htm](http://www.pharmamyths.net/the_risk_proliferation_syndrome_behind_prescription_drugs_127198.htm);

<sup>14</sup> <https://www.ti.ubc.ca/2002/01/31/cox-2-inhibitors-update-do-journal-publications-tell-the-full-story/>

<sup>15</sup> Fishman AP. *Circulation* 1999 ; 99 : 156 - <http://circ.ahajournals.org/content/99/1/156.full>

<sup>16</sup> GURTNER *Schweiz Med Wochenschr* 1968;98:1579

<sup>17</sup> KRAMER. *J Clin Epidemiol* 1998;4:361

SOC : La morale de cette histoire : Vaut-il le coup de risquer la mort pour améliorer temporairement une apparence corporelle gênante ? Est-ce ainsi que pensent obèses, prescripteurs, gouvernants et fabricants ? Il semble bien que oui car plusieurs produits du genre se sont succédés et furent profitables, dont l'infâme fenflurex (Mediator)

EN : **aminorex**

#### **AMM FRACTIONNÉE / PROGRESSIVE / ÉVOLUTIVE**

\* euphémisme pour procédure *accélérée et laxiste*... Cette approche est pernicieuse

« L'accès rapide des patients aux nouveaux médicaments n'a de sens que s'ils ont une balance bénéfices-risques suffisamment bien étudiée, et acceptable... La procédure d'AMM "fractionnée" proposée par l'EMA vise à accélérer l'AMM des médicaments, en posant moins d'exigences en matière de preuves d'efficacité et de sécurité que dans le cadre d'une AMM classique et en facilitant la *capture de la réglementation*, au lieu de renforcer son indépendance » déplore la revue *Prescrire* et Ancel la Santos Quintano (*Health International Europe*)<sup>18</sup>

#### **AMM FRACTIONNÉES À L'EMA : PROJET CRITIQUÉ (UE)**

\* Les procédures envisagées d'autorisation de mise sur le marché dites progressives ou évolutives sont des euphémismes pour *accélérées et laxistes*

#### **ANALYSE CRITIQUE**

SYN : évaluation / appréciation critique<sup>19</sup>

SOC : « C'est savoir identifier les biais méthodologiques dans les publications scientifiques originales<sup>20</sup> » - Il faut résister, dans l'analyse de la documentation médicale, à « Notre soif d'information rapide, condensée à des conclusions, presque toujours interprétatives, notre recours aux résumés, où la description des faits ne peut être correcte<sup>21</sup>. » et continuellement aiguiser notre esprit critique

NOTE : « Si la *lecture critique* est le plus souvent restreinte à savoir identifier des biais méthodologiques dans les publications scientifiques originales, son apprentissage est toutefois moins important que celui de la *pensée critique* (critical thinking)<sup>22</sup>. »

EN : **critical analysis**

#### **ANTITUSSIF Pharmacoeconomie**

\* Aux É.-U. on dépense annuellement (2014-2017) huit milliards \$ en produits antitussifs en vente libre mais aucune preuve n'en justifie l'emploi

EN : **cough medicine / suppressant; antitussive drug**

#### **APROTININE (Trasylo) : LA SAGA (CA)**

DOM : Médicament mortel – Réintroduction après retrait – Lobbying

HIST : Cet antifibrinolytique était 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. On accorde l'AMM en 1993..., en 1995 au Canada, en 1998 aux É.-U. C'est la sortie du marché mondial en 2007 pour complications **fatales**. Commercialisé 12 ans au Canada, il est retiré en 2007 puis réintroduit en 2011 dans la controverse

La remise sur le marché 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 FDA<sup>23</sup>. Cette saga est survenue derrière les portes closes des salles de chirurgie cardiaque, le public n'en a jamais entendu parler

« Déjà en fin 2006 la FDA a signalé 3 études non comparatives démontrant un risque accru d'insuffisance rénale, d'infarctus,

<sup>18</sup> 1.2.2016 - <http://www.prescrire.org/fr/3/31/51734/0/NewsDetails.aspx>

<sup>19</sup> <http://www.groupetraduction.ca/documents/Vol10no31999.pdf>

<sup>20</sup> *Prescrire* 2008 ; 28(298) : 596

<sup>21</sup> Alain Froment. *Prescrire* 2000;20(205):310-12

<sup>22</sup> *Rev Prescrire* 2016 ; 36(394) : 635

<sup>23</sup> Philippe Masquelier. *Rev Prescrire* 2008 ; 28(292) : 155

d'AVC, d'insuffisance cardiaque et de décès. Elle a recueilli 291 observations d'hypersensibilité dont 52 d'évolution mortelle<sup>24</sup>» - « 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<sup>25</sup>»

Au final, après l'arrêt mondial de commercialisation en 2007 suite à l'essai BART conduit par le canadien Paul Hébert, la réintroduction canadienne en 2011, dénoncée par Paul Hébert lui-même, laisse libre cours à l'utilisation hors AMM d'un médicament potentiellement mortel, confirmant le poids politique des grands laboratoires

EN : **aprotinin saga**

\* 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<sup>26</sup> », 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 cardiovascular 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 »<sup>27</sup>

## ASSOCIATION FIXE MÉDICAMENTEUSE

EN : **fixed-dose drug combination**

SOC : cette forme galénique a rarement sa raison d'être, hormis commerciale. D'abord parce que l'ajustement individuel du dosage de chaque principe actif est impossible. Ensuite parce qu'advenant un EIM mal toléré, on ignore parfois la nature de la substance responsable, surtout si le produit est nouveau.

## ASSOCIATIONS DE PATIENTS EN CONFLITS D'INTÉRÊTS

« Aux É.-U. en 2016, 83% des associations ont reçu un financement des firmes et 39% plus d'un million de dollars par an... Dans 40% des groupes, des cadres industriels siègent au conseil d'administration et 10% au sein de la direction... En France en 2013, 5,5 M d'euros ont été distribués à 333 associations<sup>28</sup> »

**conflicted patient advocacy groups**

## ASSURANCE MÉDICAMENT PUBLIQUE : LE MODÈLE KIWI (NZ)

= système néo-zélandais d'achat des médicaments, basé sur l'analyse scientifique des besoins, un formulaire national des meilleurs produits pour ces besoins, l'exploitation du pouvoir d'achat de l'assurance médicament, le recours aux appels publics

---

<sup>24</sup> Rev Prescrire 2007 ; 27(281) : 195

<sup>25</sup> Donald W Light. Rev Prescrire 2008 ;28(297) : 553

<sup>26</sup> WHO Pharmaceuticals Newsletter 2011 ; 5 : 2

<sup>27</sup> <http://m.theglobeandmail.com/life/health-and-fitness/health/conditions/reapproval-of-anti-bleeding-drug-stirs-controversy/article595330/?service=mobile>

<sup>28</sup> Prescrire 2018 ; 38(417) : 545

d'offres, les ententes réciproques (*cross deals*) et les remboursements préférentiels<sup>29</sup>

« Une alternative porteuse d'espoir : le gouvernement choisit le *meilleur médicament* dans chaque groupe et tente d'en obtenir le *meilleur prix* via l'appel d'offres »<sup>30</sup> - « Il faudrait sérieusement considérer la politique d'achat néozélandaise surnommée modèle 'kiwi' basée sur un système d'appels d'offres; penser à choisir le moins cher produit quand il a plusieurs fabricants; songer à limiter le remboursement au plus efficient produit à l'intérieur d'une classe thérapeutique donnée<sup>31</sup>»

#### **ASSURANCES MÉDICAMENTS PUBLICS AU CANADA**

EN : **public drug plans in Canada**

SOC : « En Juin 2017, Steve Morgan publie dans le *Journal de l'Association médicale canadienne*<sup>32</sup>. Parmi 10 pays offrant des régimes publics de santé, le Canada en 2015 était le 2<sup>e</sup> où il en coûtait le plus cher pour se procurer des médicaments qui traitent 6 maladies courantes telles le diabète et l'hypertension. Ainsi, les dépenses annuelles per capita pour ces médicaments ont varié de 23 \$ en Nouvelle-Zélande jusqu'à 171 \$ en Suisse, comparées à 158 \$ au Canada.

En février 2017, un autre article du même journal plaide pour la création d'un système canadien dans lequel 117 médicaments essentiels seraient couverts, coutant 1,23 milliards de dollars annuellement au secteur public tout en permettant en revanche aux employeurs, aux syndicats et aux familles d'épargner 4,27 milliards par an<sup>33,34</sup> - Le programme proposé est surnommé *Pharmacare*, le pharmacoeconomiste de renom Marc-André Gagnon en est un protagoniste convaincu

#### **ATTENTES IRRÉALISTES**

EN : **unrealistic expectations**

DOM : littérature médicale ; pharmacologie préventive

SOC : Les attentes des patients envers la médecine préventive sont exagérées<sup>35</sup>. Des Néo-Zélandais des deux sexes âgés de 60 ans en moyenne, dont 60% scolarisés au delà du secondaire, ont répondu à un questionnaire par la poste. On a demandé le bienfait minimal qui justifierait les deux médications préventives suivantes :

- a) les traitements au long cours par réducteurs du cholestérol et de la tension artérielle, pour retarder la mort
- b) les traitements au long cours contre l'ostéoporose, pour prévenir une fracture de hanche

Le critère de jugement du bienfait minimal était exprimé en nombre de décès retardés ou fractures évitées, en intervenant chez 5.000 personnes pendant 10 ans, équivalant à 50.000 patients-année. L'inverse de cette baisse du risque absolu équivaut au Nombre Nécessaire de Traiter (NNT). Plus le NNT est élevé, plus le bénéfice s'amincit, jusqu'à devenir négligeable en soi et surtout après prise en compte des désavantages (EIM ; couts directs et indirects, personnels et collectifs ; contraintes).

Il appert que les patients sous-estiment considérablement les 'vrais' NNT, c.a.d. ceux que Hudson et coll. considèrent établis expérimentalement (mais certainement plus élevés en conditions réelles d'utilisation). En effet, 69% sous-estiment le NNT avec des réducteurs lipidiques et tensionnels, et 82% sous-estiment le NNT avec des (soi-disant) anti-fractures de hanche. Accepter un NNT annualisé de 100, c'est comme acheter une police d'assurance qui ne couvre annuellement que 1 sur 100 assurés

#### **AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ ; AMM**

= Permis préalable obligatoire pour commercialiser un produit pharmaceutique

EN : **marketing authorization / approval ; notice of compliance / NOC (Canada) ; new drug application approval / NDA approval (USA) ; licence ; registration**

DOM : réglementation des produits de santé (physiques, chimiques, biologiques)

SYN : homologation ; enregistrement ; approbation ; avis de conformité (CA) ; licence

NOTE : elle diffère du lancement (*launch*) et elle diffère des techniques de mise en marché (*marketing techniques*). Le lancement

<sup>29</sup> Dirk Van Duppen & Johan Vandepaer. Rev Prescrire 2010 ; 30(324) : 793

<sup>30</sup> Johan Vandepaer. Avant-propos, La guerre des médicaments, pourquoi sont-ils si chers? par Dirk Van Duppen, chez Aden, Bruxelles, 2004

<sup>31</sup> Pierre Biron. L'Actualité Médicale, 2009

<sup>32</sup> <http://www.cmaj.ca/content/189/23/E794>

<sup>33</sup> Estimated effects of adding universal public coverage of an essential medicines list to existing public drug plans in Canada :

<http://www.cmaj.ca/content/189/8/E295.full.pdf+html>

<sup>34</sup> Elizabeth Gibeau, Union des consommateurs, CA, Juin 2017

<sup>35</sup> Hudson et al. Ann Fam Med 2012 ; 10(6) : 495-502 - doi: 10.1370/afm.1407 -<http://www.annfammed.org/content/10/6/495.full>

peut suivre rapidement l'AMM ou être retardé par stratégie commerciale ou par impératifs techniques. Le marketing peut commencer avant l'AMM et se poursuivre longtemps après le lancement. Une firme propriétaire d'une AMM peut vendre ses droits d'exploitation (*marketing rights*) à une autre entreprise

#### AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : SES INCERTITUDES

SOC : une AMM ne signifie pas qu'un nouveau produit démontrera une balance bénéfice-risque positive dans la population qui sera traitée ni qu'il sera globalement et tangiblement supérieur aux produits de référence ; elle signifie seulement que le fabricant a obtenu l'autorisation de le commercialiser en satisfaisant à des critères d'évaluation de moins en moins contraignants

EN : **uncertainties about marketing authorizations**

#### AUTORISATIONS ACCÉLÉRÉES : UNE IMPOSTURE

DOM : réglementation

SYN : AMM ou homologation fractionnée / progressive / évolutive / expéditive / prioritaire / précipitée / conditionnelle

SOC : Euphémisme pour procédure écourtée, bâclée, incomplète, complaisante, laxiste... Cette approche est pernicieuse ... De nombreux produits prometteurs en phase II s'écroulent durant une phase III bien conduite, celle-ci demeure irremplaçable quoi qu'en disent les promoteurs et les autorités complaisantes...

Les AMM expéditives accélèrent la mise en danger des patients. Il y a une tendance à exiger un seul essai contrôlé au lieu de deux, et même à se contenter d'essais de phase II, comme pour le daratumumab (Darzalex) en monothérapie dans le myélome multiple<sup>36</sup> - Dans ce contexte, on peut dire que *La vitesse tue*

Leur mise en œuvre et leur achèvement sont peu souvent au rendez-vous et les fabricants ne sont pas sanctionnés

La FDA accorde de plus en plus facilement des AMM par procédure accélérée, notamment en oncologie et en maladies orphelines, et l'Ema en fait autant. Cette procédure est le plus souvent basée sur des critères de substitution et est assortie de 'promesse' d'études post-AMM ; on la justifie côté autorités en 'exigeant' des études complémentaires post-AMM et côté promoteurs par la 'promesse' de ces études.

Mais aux É.-U. environ la moitié de ces études promises ne sont pas réalisées ou complétées dans les délais stipulés, ou ne sont pas adaptées à la question des EIM graves. Et quand ces études sont effectuées, environ la moitié ne confirment pas l'efficacité alléguée. Plus précisément, 5 à 6 ans après l'AMM, seulement 54% des études ont été complétées et 1 sur 5 n'a même pas encore commencé. Tout un contraste avec les raccourcis et les empiètements durant la procédure d'homologation<sup>37</sup>.

« L'accès rapide des patients aux nouveaux médicaments n'a de sens que s'ils ont une balance bénéfices-risques suffisamment bien étudiée, et acceptable. La procédure d'AMM « fractionnée » proposée par l'EMA vise à accélérer l'AMM en posant moins d'exigences en matière de preuves d'efficacité et de sécurité que dans le cadre d'une AMM classique et en facilitant la *capture de la réglementation*, au lieu de renforcer son indépendance<sup>38</sup> »

En Allemagne on a découvert que sur une période de 3 ans, 558 études après commercialisation avaient été enregistrées et contenaient des médianes impressionnantes : 600 patients et 63 cliniciens par étude de 16 mois en durée, 8 patients par clinicien et 200 euros de rémunération par patient. Les descriptifs étaient très lacunaires et, phénomène extraordinaire, **aucun EIM relié à ces 558 études** n'avait été notifié à la pharmacovigilance allemande !<sup>39</sup>

Pour *Prescrire* il s'agit d'un « détournement à grande échelle... la justification par la promesse d'études post-AMM n'est qu'une allégation trompeuse, comme si elles étaient conçues pour ne rien trouver ... la réglementation devrait appliquer le proverbe de La Fontaine : *Un tiens vaut mieux que deux tu l'auras* !<sup>40</sup>

<sup>36</sup> *Prescrire* 2017 ; 37(405) : 484 et 491

<sup>37</sup> Woloshin et al, 2017 - *N Engl J Med* 2017; 377: 1114-1117

<sup>38</sup> 1.2.2016 - <http://www.prescrire.org/fr/3/31/51734/0/NewsDetails.aspx> - *Prescrire* et Ancel la Santos Quintano (Health International Europe)

<sup>39</sup> Spelsberg A. *BMJ* 2017 ; 356 :j337

<sup>40</sup> 2017 ; 37(407) : 697

En Europe de 2006 à 2016<sup>41,42</sup>

a) seulement 15/30 produits approuvés en vitesse sont évalués par une Phase III et pour les autres seulement des Phases I ou II  
b) sur 58 essais, seulement 34 randomisés, 3 comparatifs sans randomisation, 20 sans comparateur

c) les 'obligations' d'évaluation post-AMM non respectées pour 17 des 30 produits ; sur 77 essais concernés, 25 étaient de Phase II et 28 de Phase III non comparative ; seulement 9 incluaient la survie parmi les critères d'évaluation<sup>43</sup> ; 2 des 30 produits retirés par le promoteur, preuve de leur échec

EN : **accelerated or conditional approvals / progressive or adaptive licencings / adaptive pathways and priority reviews are a sham / a deceit**

« No one is really getting the message out that there will be real public health and safety (side effect) consequences of getting less scrutinized complex drugs and biologics to people including critically ill people.<sup>44</sup> »

"In 2016 a prescient Dr. Ellis Unger, FDA's Director of the Office of Drug Evaluation, had warned against precisely this initiative. After Janet Woodcock approved *Exondys 51* in 2016, Unger wrote : A gene therapy designed to produce a missing clotting factor could receive accelerated approval on the basis of a tiny yet inconsequential change in levels of the factor...The precedent set here could lead to the approval of drugs for rare diseases without substantial evidence of effectiveness."

« Even though it's often argued that faster drug approval is important to get new drugs to patients more rapidly, there is no evidence of a benefit to public health and considerable evidence of harm. Most new drugs approved in Canada are no more effective and no safer than existing alternatives. Between 2010 and 2016, only 10.6% of new patented drugs were classified as a substantial improvement or a breakthrough.

While speeding up drug approval benefits industry, faster reviews lead to more safety problems once drugs are on the market in Canada. Drugs that get approved in a 300-day review process have about a one in five chance of having a *serious new safety warning* issued once they are on the market. If drugs are approved in 180 days, that probability rises to a 1/3 chance.

Similarly, there are concerns that tying decisions about new drug applications to rigid time lines can have an impact on safety. Products approved within 60 days of the FDA mandated deadline in the US were 5 times more likely to be withdrawn from the market for safety reasons and 4 times to carry a serious safety warning than drugs approved at other times. One hypothesis for why this might have occurred is the pressure put on FDA reviewers as the deadline approached, leading to *missed safety signals*.<sup>45</sup> »

« Yet no single study should be the *sole and authoritative* source used to inform policy and our decisions<sup>46</sup> », even more so if the single study is accelerated or botched

#### **AUTORISATIONS DÉCEVANTES ONCOTHÉRAPIE (Ema, EU)**

EN : **disappointing approvals of cancer drugs**

SOC : De 2009 à 2013 l'Ema (UE) approuve 48 antinéoplasiques dans 68 indications dont 8 (12%) sans groupe de comparaison. Dans les études pivotdossiers d'AMM la survie est prolongée de 2,7 mois (médiane) dans seulement 24 des 68 indications (35%); la qualité de vie n'est améliorée que dans 7 des 68 des indications (10%)

5,4 ans (médiane) après l'AMM, la survie ou la qualité de vie ne sont améliorées que dans 35 (51%) des indications ; des 23 indications associée à une meilleure survie, celle-ci n'est cliniquement significantes que dans 11 (48%)<sup>47</sup>. En somme, la majorité des nouveautés anti-cancer n'améliore pas le service médical rendu.

<sup>41</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2017/01/WC500219991.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2017/01/WC500219991.pdf)

<sup>42</sup> Résumé dans Prescrire 2017 ;37(409) : 856

<sup>43</sup> <http://www.bmj.com/content/357/bmj.j2062>

<sup>44</sup> An american pharmaceutical physician expert in drug safety, 2018

<sup>45</sup> Joel Lexchin, 9.1.2018 - <https://theconversation.com/your-prescription-drugs-are-about-to-become-less-safe-if-health-canada-has-its-way-89526>

<sup>46</sup> Alexander Krauss, London School of Economics - <http://blogs.lse.ac.uk/impactofsocialsciences/2018/07/12/contrary-to-common-belief-randomised-controlled-trials-inevitably-produce-biased-results/>

<sup>47</sup> Davis et al. BMJ 2017; 359 - doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.j4530> - BMJ 2017; 359: j4530 <http://www.bmj.com/content/359/bmj.j4530>

## BALANCE BÉNÉFICES-RISQUES

EN : **harm-benefit balance ; risk-benefit balance**

SYN : balance bienfaits-méfaits

NOTE : Dans les deux langues *balance* au lieu de *rapport* nous rappelle qu'il faut pour mener à bien l'évaluation *pragmatique* d'un traitement, en souspeser tous les effets escomptés et exiger une prépondérance suffisante des bons sur les mauvais. En anglais, *harm-benefit balance*<sup>48</sup> est plus réaliste car les bénéfiques sont rares (à preuve que le NNT n'est pratiquement jamais proche de 1) et les effets indésirables immanquablement nombreux.

## BASE INFORMATISÉE DE DONNÉES DE SOINS

EN : **electronic health care database**

DOM : mégadonnées (Big Data)

SOC : la mesure des critères cliniques d'évaluation, des facteurs de risque et des expositions médicamenteuses ne se fait pas de la même façon, en exploitant ces données secondaires, que lors de l'étude directe dans les dossiers des patients au cours d'enquêtes prospectives ou durant les essais contrôlés permettant l'extraction d'informations primaires non codées et choisies avec pertinence.

## BÉNÉFICES ET RISQUES

EN : **benefits and risks ; benefits and harms ; good and bad effects**

SYN : effets souhaitables et indésirables ; bienfaits et méfaits ; effets bienfaisants et malfaisants

NOTE : *effets bénéfiques et maléfiques* aurait le mérite de la cohérence...

## BESOINS THÉRAPEUTIQUES NON COMBLÉS

SYN : besoins thérapeutique non satisfaits

\* Quand c'est un promoteur ou son relationniste qui emploie ce terme, on peut traduire par 'Cibles de ventes non atteintes'.

C'est un argument classique pour obtenir l'AMM et pour mousser les ventes

EN : **unmet therapeutic needs**

« Disease awareness information and therapeutic area *unmet needs* can be raised and communicated at an earlier stage<sup>49</sup> » of drug development, those are typical promotional techniques used by corporate marketers and their accomplices

**BIG PHARMA : Une industrie toute puissante qui joue avec notre santé.** Paris : Éditions des Arènes ; 2013 -

**LA VÉRITÉ SUR LES MÉDICAMENTS : Comment l'industrie pharmaceutique joue avec notre santé.** Montréal : Édito (Gallimard limitée) ; 2014 par BORCH-JACOBSEN, Mikkel et coll. – 524 pages – ISBN 978-2-924402-00-9 – EAN 978 2352032594

NOTE : Que vous soyez ou non un initié en matière biomédicale et cherchez un livre français d'introduction à la corruption médico-pharmaceutique, cet ouvrage demeure ma première recommandation. Il est rédigé originellement en français par l'auteur-coordonnateur et deux des auteurs invités, et fort bien traduit quant aux 10 autres contributeurs.

« Ceci n'est pas un livre contre les médicaments. C'est un ouvrage contre l'industrie qui en détourne l'usage pour faire du profit, au risque de mettre notre santé en danger et de profondément changer la nature de la médecine ... Nous dédions cet ouvrage à tous les lanceurs d'alerte et journalistes d'investigation qui, bien plus que les professionnels de la santé, ont mis à jour les pratiques douteuses, quand ce n'est pas franchement criminelles, des grandes entreprises pharmaceutiques. Nous devons beaucoup à leur courage et leur ténacité »

Écrit en collaboration avec une douzaine d'experts crédibles et respectés :

a) John Abramson, généraliste, interniste, épidémiologiste, auteur (Harvard, É.-U.),

b) Kalman Applbaum, anthropologue médical, professeur (Wisconsin, É.-U.),

c) Jeremy Greene, médecin, historien, interniste, auteur, professeur (Johns Hopkins, É.-U.),

d) David Healy, psychopharmacologue, lanceur d'alerte et auteur engagé, médecin pharmaceutique, expert en cour, historien de la psychiatrie (Cardiff, Gales, R.-U.),

---

<sup>48</sup> Promu par Andrew Herxheimer

<sup>49</sup> Quoted by Adriane Fugh-Berman / PharmedOut, from [http://www.pmlive.com/find\\_an\\_article/allarticles/categories/General/2011/may\\_2011/features/creating\\_effective\\_campaigns](http://www.pmlive.com/find_an_article/allarticles/categories/General/2011/may_2011/features/creating_effective_campaigns)

e) Iona Heath, généraliste influente et auteure engagée (Collège Royal de Médecine Générale, Londres, R.-U.),

f) Irving Kirsch, professeur de psychologie (Plymouth et Hull, R.-U. et Harvard, É.-U.),

g) Philippe Pignarre, communicateur industriel, éditeur et auteur (FR),

h) Antoine Vial, médecin sans frontière, politologue du médicament, auteur engagé (FR),

i) Jerome Wakefield, philosophe universitaire et auteur (New York, É.-U.),

j) Hans Weiss, journaliste médical d'enquête et auteur à succès engagé (OE),

k) Peter J Whitehouse, neurologue universitaire (Case Western Reserve, É.-U. et Toronto, CA), meneur d'opinion (sponsorisé puis repenté)

l) Wolfgang Wodarg, médecin-épidémiologiste, politicien, lanceur d'alerte en vaccinologie (OMS, CH; DE, UE).

SOC : La réception du livre en France a été très réservée et il y a eu notamment zéro réaction de la part des médecins et autres acteurs du secteur santé. Signe des temps ?

### BLANCHIEMENT D'UNE MISE EN GARDE MAJEURE

EN : **whitewashing a black box warning**

« Whitewashing a black box warning : The Chantix story that didn't get told<sup>50</sup> »

SOC : après avoir imposé une mise en garde majeure à ce psychotrope dit antitabagique, dans un geste sans précédent la FDA fait marche arrière sous la pression du fabricant qui fait valoir les résultats de l'essai EAGLES, sauf que cet essai ne pouvait déceler les EIM moins fréquents que 4 %, ce qui est le cas des EIM neuropsychiatriques graves et parfois mortels rapportés par la pharmacovigilance

### BONNE NOUVELLE-EN-MAIN

DOM: promotion grand public

\* Se dit d'une conférence de presse avec la participation de chercheurs (qui sont aussi des meneurs d'opinion sponsorisés) et de patients reconnaissants ayant bien répondu dans un essai clinique financé par le fabricant. La majorité sont grevés de trompeuses conflatons. L'objectif est la promotion d'une nouveauté sans supériorité tangible ou le remboursement public d'un produit trop cher

EN : **good news-ready**

« Sponsored key opinion leaders are eager to play the good-news bearer role in exchange for money and glory »

### BONNES PRATIQUES DE FABRICATION

SOC : Les fabricants ont plusieurs responsabilités :

a) offrir un produit de qualité, ayant la concentration et l'identité affichée des principes actifs, sans ajouts indésirables (contamination chimique ou biologique) sauf les excipients

b) le rendre accessible, sans rupture d'approvisionnement

c) le présenter dans un conditionnement sécuritaire, convivial, stable

EN : **good manufacturing practices**

« More than 80% of the ingredients used to make U.S.-consumed drugs are produced outside of the country, according to the Food and Drug Administration. China, along with India, accounts for most of the bulk ingredients and the FDA has called China a "major provider."<sup>51</sup> »

### BREVETS

EN : **patents**

LIRE : Ellen 't Hoen. *Private Patents and Public Health : Changing Intellectual Property Rules for Access to Medicines*. Diemen

(NL) : AMB Publishers; 2016<sup>52</sup> - Pour Prescrire<sup>53</sup> il s'agit d'un ouvrage majeur par une experte en propriété intellectuelle :

« Ce système des brevets les détourne de leur objectif social. Principaux jalons : en 1995 l'OMC signe l'accord sur les *Aspects des*

<sup>50</sup> <http://www.healthnewsreview.org/2017/01/chantix-black-box-warning/>

<sup>51</sup> <https://www.bloomberg.com/news/articles/2018-04-03/trump-tariffs-target-ingredients-for-dozens-of-pharmaceuticals>

<sup>52</sup> Présentation gratuite sur <http://accesstomedicines.org>

<sup>53</sup> 201 ; 37(407) : 706

*Droits de Propriété Intellectuelle qui touchent au Commerce* (dit Adpic). En 2001 on atténue les conséquences néfastes sur la santé publique par la déclaration dite de Doha qui rend l'accord Adpic plus flexible (par licences obligatoires ou réductions de prix). Il faudrait récompenser l'innovation autrement qu'en laissant les innovateurs fixer les prix selon la richesse des pays et sans prendre en compte les coûts de développement. Un système alternatif s'impose. »

SOC (CA) : « 20 years of patent protection for drugs is a condition imposed by US negotiators for the NAFTA, and accepted by the Canadian government. Australia gives 5 years of patent protection and are not prepared to give longer patent protection as the Americans want them to. A real trade deal among the 12 countries involved would involve mandatory licencing to other companies right away, or after a couple of years, or after the costs of development have been covered (not the cost of purchasing the patent, as in the case of the new Hep C drug sofosbuvir, which was exorbitant because profits were anticipated to be enormous) -- as determined by an independent audit. That would make the drug industry just like any other manufacturing sector, rather than allowing it to continue to be the almost completely impregnable financial cash cow it now is. Canada used to have mandatory licensing after 4 years. Now we're one of the worst in the world.<sup>54</sup> »

SOC (É.-U.) : « We are on a path to spend more than \$450 billion (2.2 percent of GDP) on prescription drugs in 2019. We would likely be spending less than \$80 billion, a savings of \$370 billion annually, if all drugs were sold in a free market without patents or related protections<sup>55</sup> »

#### **BRUIT DE FOND**

DOM : épidémiologie

EN : **background noise**

= Fréquence naturelle élevée d'information qui gêne la mise en évidence d'un signal<sup>56</sup>. Par exemple il est difficile d'apprécier un surcroît d'incidents coronariens dans un groupe exposé à un médicament pro-thrombotique si la coronaropathie est déjà fréquente dans la population exposée, ou encore d'apprécier l'effet nocif d'un médicament sur la mémoire dans une population gériatrique déjà à risque de démences

SOC : Dans la section de pharmacovigilance d'une monographie de médicament, les détenteurs d'AMM essaient souvent de 'noyer' des effets indésirables importants dans une liste interminable d'effets indésirables bénins et rares qui ne remettent pas en cause la balance bénéfice-risque

c) A frank discussion with a non-oncologist primary care practitioner, especially one who knows her or his patient's values well, is a useful precaution.<sup>57</sup> »

#### **CADEAUX REÇUS ET COUT DES ORDONNANCES (É.-U.)**

EN : **received gifts and prescription costs**

EX : En 2013 dans seul district de Columbia, 39,1% des prescripteurs du régime *Medicare* ont reçu 3,5 M \$ en cadeaux des firmes (entre 7 \$ et 200 000 \$) et prescrivait 2,3 ordonnances de plus par patient, lesquelles coutaient 50 \$ de plus par réclamation et 7,8% de plus étaient pour des spécialités brevetées plutôt que génériques. Le cout moyen des réclamations était de 85 \$ pour les médecins sans cadeaux, de 114 \$ pour ceux ayant reçu < 500 \$, et de 189 \$ pour ceux ayant reçu > 500 \$. Même 'relation dose réponse' pour le choix de produits brevetés : sans cadeaux = 25,7% ; moins de 500 \$ = 30,3% ; plus de 500 \$ = 39,9%<sup>58</sup>.

SOC : La solution est de dire *NonMerci !* aux visiteurs médicaux, aux invitations gratuites voire toutes dépenses payées aux activités de FMC sponsorisées. La *pharma-co-dépendance* coute cher, surtout que depuis les années 1985 les vrais innovations thérapeutiques sont rarissimes et quand un produit devient générique, c'est signe qu'il n'a pas été retiré du marché, et on a appris à le manier.

#### **CALCULATEURS DE RISQUE**

\* les algorithmes, l'intelligence artificielle, les mégadonnées, lorsqu'utilisées pour prendre des décisions thérapeutiques ou pour

---

<sup>54</sup> Warren Bell, 2015

<sup>55</sup> <https://truthout.org/articles/the-key-to-cheap-drugs-pay-research-costs-upfront/>

<sup>56</sup> Bégaud 1995

<sup>57</sup> Warren Bell, 2017, experienced primary care practitioner (CA)

<sup>58</sup> Susan Wood et al. 25.10.2017 - <http://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0186060&type=printable>

définir les indications par des seuils en *prévention pharmacologique*, présentent un risque important à la pratique d'une médecine pertinente à chaque cas particulier. Les outils mathématiques à l'intérieur de ces 'boîtes noires' sont inaccessibles, non réglementés et difficiles à contester. Il est regrettable que l'on investisse si massivement dans cette avenue de recherche qui risque de dévaloriser le jugement clinique et au final, de le remplacer chez les prescripteurs.

EN : **risk calculators**

\* One must read *Weapons of Math Destruction (2016)* by mathematician Cathy O'Neil : « She posits that these problematic mathematical tools share three key features: they are opaque, unregulated and difficult to contest ».

### CAMPAGNE DE SENSIBILISATION À UNE MALADIE

DOM : promotion directe au consommateur ; mise en marché

EN : **disease awareness campaign**

« Disease awareness has tangible effects on health care behavior and can lead to unintended consequences, including wasteful diagnostic testing, overdiagnosis, and inappropriate therapy<sup>59</sup> » - It is part of *direct to consumer advertising* or DTCA

SOC : Ce sont de véritables campagnes de peur déguisées en campagnes de promotion de notre santé. Trop souvent financées en sous-main par l'industrie pharmaceutique ou agro-alimentaire, parfois par des professionnels non désintéressés, avec la complicité de la médecine organisée, des autorités de santé publique ou des associations de patients, pour pousser à la consommation d'interventions et de produits de santé d'utilité ou de rapport qualité-prix douteux.

Il est désolant de constater que depuis les années 2000 la majorité sont des formes déguisées de promotion secrètement financées par des promoteurs de produits de santé ou par des instances gouvernementales ou professionnelles sous l'influence de démarcheurs, et non reliées aux priorités d'une santé publique bien pensée

Les campagnes de peur font partie de la *mise en marché* (marketing), tout comme les échantillons, les visiteurs médicaux, la promotion directe au public, la formation des meneurs d'opinion, la promotion aux prescripteurs

### CAPITALISME ET INDUSTRIES DU MÉDICAMENT

EN : **The Pharmaceutical Industry in Contemporary Capitalism** (Review) – Excerpts<sup>60</sup> :

a) *Clinical trials* are still under control of pharmaceutical corporations worldwide.

b) *Promotion* to both health care practitioners and consumers is poorly regulated, meaning that both prescribers' and patients' *knowledge* about medications remains limited.

c) Pharmaceutical corporations are extremely powerful due to their wealth. They achieve this power with the *active collusion* of regulatory authorities and the governments that oversee these authorities.

d) The introduction of *user fees* has meant that commercial values are replacing public health as a priority for organizations such as the FDA.

e) In the process, drugs are approved with increasingly weaker evidence, and the result is *poor-quality* therapy and more *safety* problems associated with the drugs that are marketed.

f) Ratcheting up the strength of *intellectual property rights* through international and bilateral trade deals helps protect the profits of the corporations but means that, globally, *access* to essential medicines is restricted, especially in developing countries...

g) The industry is able to *manipulate knowledge* about the value of pharmaceuticals not only to the detriment of what doctors know, but more important, to the detriment of people's health...

h) There are serious proposals to curb its power and to ensure that drugs are developed and priced to meet real health needs and not the need for ever larger profits.

### CAST, L'ESSAI DIT

EN: **Cardiac Arrhythmia Suppression Trial; CAST**

DOM : EIM paradoxal – Tragédie sanitaire – Financement public – Critère de substitution invalide – Indication mortelle

<sup>59</sup> [http://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2628701?amp;utm\\_source=JAMAPublishAheadofPrint](http://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2628701?amp;utm_source=JAMAPublishAheadofPrint)

<sup>60</sup> Joel Lexchin - <https://monthlyreview.org/2018/03/01/the-pharmaceutical-industry-in-contemporary-capitalism/>

HIST : Rare occurrence, c'est un essai clinique contrôlé par placebo qui mit à jour une catastrophe chez les coronariens. L'essai compara 4 anti-arythmiques chez des survivants d'infarctus présentant des arythmies ventriculaires. Il démontra l'effet paradoxal pro-arythmique et léthal de deux anti-arythmiques de classe 1c, l'encaïnide et la flécaïnide comparées au placebo. En avril 1989 on dut interrompre prématurément les bras de l'étude concernant ces deux produits. Il y avait aussi la moricizine, un autre anti-arythmique 1c ; interruption moins rapide de ce bras, mais résultats dans la même tendance.

Ce résultat illustre de façon exemplaire que pour déceler un EIM *paradoxal* sur les plans pharmacologique (pro-arythmique plutôt que anti-arythmique, un aspect *explicatif*) et thérapeutique (léthalité augmentée plutôt que réduite, un 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 alors..

La publication princeps datée du 10.8.1989 est devenue un classique du genre<sup>61</sup>. 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 livre<sup>62</sup> 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 II 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 et les décès se seraient accumulés...

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

### **CAUSES DE LA SURMÉDICALISATION : Incluant le dévoiement de la fonction sociale de la médecine<sup>63</sup>**

EN : **Causes of Overmedicalization : Including the Distortion of the Social Function of Medicine**

1. *Surmédicalisation résultant de défauts qui relèvent de l'organisation et du fonctionnement du système de santé et de soins :*

- a) paiement à la performance (et ancien CAPI), formes de paiement à l'acte, tarification à l'activité (hôpital), gestion comptable des soins et des coûts
- b) ratio inadapté entre spécialistes d'organe et généralistes
- c) mauvaise coordination hôpital/ambulatoire
- d) pratiques professionnelles mal coordonnées et mal évaluées (pertinence des prescriptions, évaluation de la qualité des actes)
- e) système de soins inexistant ; en majorité : une juxtaposition horizontale de pratiques hétérogènes non coordonnées ; la médecine libérale sous sa forme actuelle est-elle adaptée aux défis actuels ?
- f) conception arbitraire de la 'liberté de prescription' [quasi sacralisée, et qui mène à des profils de prescription frisant l'absurde, notamment en pharmacologie dite préventive et en oncothérapie pré-terminale]
- g) pression inflationniste des moyens au lieu d'une prise en compte de la qualité des actes et de leur utilité en termes de résultats thérapeutiques;
- h) dysfonctionnements ponctuels à distinguer des structurels et systémiques, pour ajuster l'agir ; distinguer entre causalité et

<sup>61</sup> CAST. New England 1989; 321: 406

<sup>62</sup> MOORE T. Deadly Medicine - Why tens of thousands of heart patients died in America's worst drug disaster. New York: Simon & Schuster, 1995

<sup>63</sup> <http://pharmacritique.20minutes-blogs.fr/archive/2012/06/24/actes-du-colloque-surmedicalisation-surdiagnostics-surtraite.html>

corrélation ; distinguer entre épiphénomènes et structures...

i) rôle des lobbies et des organisations médicales dans le blocage du système, malgré des critiques anciennes et répétées

j) mauvaise articulation entre la politique définissant les moyens de soins *pour les individus* (et leur accès aux soins) et les politiques de santé *publique* (pensée en termes de populations, d'utilité et efficacité globale d'un programme de prévention...

k) absence d'évaluation en termes de coût/efficacité et efficience

l) absence de politique *globale* de prévention des causes et risques environnementaux et des expositions professionnelles

## 2. Causes de surmédicalisation d'origine extérieure au système de santé :

a) influences industrielles (conflits d'intérêts, biais, corruption...) induisant des actes non justifiés selon le rapport bénéfices/risques et coût/efficacité;

b) formes de *disease mongering*, invention de maladies, redéfinition d'anciennes maladies selon des critères marketing, élargissement des critères de diagnostic et d'identification par les usagers), baisse des seuils de 'normalité' de tel paramètre, standards arbitraires et uniformisants, médicalisation des états physiologiques (vieillesse, ménopause...) et des émotions et affects;

c) définition laxiste de la 'santé' ('droit' individuel) concevant médicalisation et médicament comme producteurs de santé; l'OMS définit la santé comme un vague 'bien-être des individus'. - La moitié des recommandations de l'Oms sont 'fortes' et fondées sur des données inspirant un faible voire un très faible niveau de confiance<sup>64</sup>

d) l'offre médicale qui crée la demande des usagers (ex: corrélations entre la démographie médicale et la médicalisation et le nombre d'actes par région);

e) comportement consumériste de patients sans esprit critique et sans éducation critique à la santé [l'illettrisme sanitaire]

f) rôle social changé de la médecine et de sa perception par les usagers : argument d'autorité et position moralisatrice des médecins qui surmédicalisent (appelant à la prévention, etc.)

## 3. Dysfonctionnements dans la dyade médecin-patient:

a) qualité de la relation médecin-patient et nomadisme médical [on lira *Le patient et le médecin* par Marc Zaffran];

b) écoute insuffisante et examen clinique négligé (technicisation, déshumanisation);

c) erreur médicale et cascade de prescription pour les effets indésirables;

d) conformisme consumériste des patients confondant nouveauté et intervention technique avec progrès thérapeutique...; pression sur les médecins

e) médicament et intervention médicale conçus comme producteurs de santé par définition (y compris en médecines alternatives et homéopathie)

## 4. Dévoiement de la fonction sociale de la médecine

a) vers une médecine outil de contrôle social, de normalisation, de gestion et de maintenance des populations, de maintien de l'ordre établi

b) moyen d'adaptation aux rôles socio-économiques dont la violence n'est pas perçue comme telle, les patients réclament l'intervention, la 'correction' pharmacologique [que Joseph Dumit désigne 'surplus de santé' dans *Drugs for Life*]

c) la médecine étend sa juridiction à des domaines où elle n'est pas légitime (médecine préventive, prescriptive / proscriptive, prédictive...[domaines où la *prévention quaternaire* a un rôle à jouer]

d) scientificité de la médecine (qui s'affirme au détriment de l'éthique) réduite à une science de gestion des corps et des masses

NOTE : « La profession médicale a, dans une fuite en avant, ouvert d'innombrables vannes, par exemple du cosmétique au génétique, pour ne rien abdiquer du pouvoir de tout diagnostiquer et de traiter tous les éléments des phénomènes de

---

<sup>64</sup> Alexander et al. *Journal of Clinical Epidemiology*, 2013 - <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2013.09.020>

société<sup>65</sup> »

### CENSURE AVORTÉE

EX : Quand Servier tenta de baillonner Irène Frachon en demandant à la justice française de retirer de la couverture le sous-titre 'Combien de morts ?' de son livre intitulé 'Mediator 150 mg' aux Éditions Dialogues, il fut remplacé temporairement par 'Sous-titre censuré' mais la suite des procédures rétablit le sous-titre initial<sup>66</sup>

EN : **aborted censorship**

### CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE ; CRPV (FR)

EN : **regional pharmacovigilance center**

\* les 31 Crpv sont en France des unités médicales (cliniques) de référence, offrant des services de proximité et associées à des centres hospitalo-universitaires (Chu). Leurs nombreuses missions<sup>67</sup>, concernant le diagnostic et le traitement de la iatrogénie médicamenteuse, sont de:

- a) aider les praticiens à diagnostiquer et *prendre en charge* des EIM, grâce à un service de pharmacologie médicale qui dans certains centres spécialisés va jusqu'au dosage des médicaments à l'hôpital, aux expertises pharmacogénétiques, voire à des recherches en laboratoire. C'est un rôle de *conseil thérapeutique* face à un trouble médicamenteux, comme la consultation *Pathologies médicamenteuses et de Pharmacovigilance* au Crpv de Toulouse
- b) procurer une *information* indépendante, comme répondre aux questions sur le médicament (prescription, interaction, effet indésirable, population à risque, grossesse, allaitement...), c'est leur rôle de *Centre d'information pharmaceutique* ou CIP
- c) optimiser le bon usage du médicament en général et chez les sujets à risque, c'est leur rôle de *Formation médicale continue*
- d) recueillir et expertiser les suspicions d'effet indésirable médicamenteux (EIM), participant ainsi à la *Pharmacovigilance nationale*
- e) diffuser des *alertes*, publier des *bulletins* périodiques, à l'intention des médecins et pharmaciens
- f) participer aux *enquêtes de pharmacovigilance* à la suite de signaux justifiant une alerte et une enquête en bonne et due forme

Pour remplir ces missions, la dispersion géographique assure la *proximité* des prescripteurs sur le terrain et la *pluridisciplinarité* (médecine et pharmacie) assure la compétence clinique et pharmaceutique<sup>68</sup>.

### CENTRES HOSPITALO-UNIVERSITAIRES ET CONFLITS D'INTÉRÊTS

« Les formes d'influences des firmes de santé au CHU sont diverses: liens d'intérêts développés avec les médecins (y compris cumul avec un emploi de consultant pour une firme), mais aussi directement avec des associations de service, l'hôpital ou une fondation d'établissement. Partenariats de recherche posant des risques quant à l'indépendance académique (intervention, voire contrôle par le promoteur industriel d'étapes clés de l'essai, dont le protocole et les données, accords de confidentialité stricts). L'aspect le plus spectaculaire reste l'omniprésence des délégués commerciaux dans tous les hôpitaux, qui assurent régulièrement la 'formation initiale' des externes, internes et continue des professionnels. Ces diverses formes d'interactions à finalité commerciale ont été reliées dans de nombreuses études à une altération de la prise en charge des patients.<sup>69</sup> »

EN : **university medical centers and conflicts of interest**

### CHALLENGE *Imputation en pharmacovigilance*

EN : **challenge**

= exposition au produit suspect lors de l'analyse de causalité d'un événement indésirable, par opposition au préchallenge, au déchallenge et au rechallenge ; c'est plus précisément sur la *dose critique* du produit suspect que l'on se base pour procéder à

<sup>65</sup> Jean Peneff, 2007, auteur de *La France malade de ses médecins*

<sup>66</sup> *Prescrire*. Pharmacovigilance et pharmacologie clinique. Hors série. 2011 ; 64

<sup>67</sup> Jean-Louis Montastruc - Décembre 2015 | BIP31.fr 2015, 22, (4), 43-56

<sup>68</sup> *Prescrire* 2011 ; 31(337) : 801

<sup>69</sup> Formindep, 3.4.2019, communiqué de presse

l'imputation

### CHERCHEUR MÉDICAL DÉSHONORÉ

\* par exemple Gideon Koren, pour avoir

- a) malicieusement tenté de museler Nancy Olivieri en plus de la harceler, à propos de l'hépatotoxicité du déféripone qu'elle dénonça durant un essai pédiatrique financé par la maison Apotex de Toronto, ON
- b) promu sans preuve d'efficacité le Diclectin de la boîte Duchesnay (Blainville, QC) contre les nausées gravidiques, et
- c) profité d'un test défectueux pour détecter les drogues illicites dans les cheveux, lequel entraîna des fausses accusations de maltraitance maternelle et de séparation de l'enfant

\* L'establishment médical canadien l'a honteusement protégé et en 2019 on le retrouve paisiblement retraité sous le soleil d'Israël

EN : **disgraced medical researcher**

### CHERCHEUR VOYOU

EN : **rogue researcher**

DOM : représailles contre les dénonciateurs

SOC : « Que se passe-t-il si un chercheur interprète correctement les résultats de manière plus critique et soutient qu'un produit est peu efficace ou encore dangereux, comme l'ont fait plusieurs avant le scandale du Vioxx ? Dans des courriels internes de la firme Merck, divulgués en cour, on constate que la firme avait dressé une liste noire de *chercheurs voyous*: 'Discredit, Neutralize, Destroy!', explique l'un des courriels<sup>70</sup> »

### CHERCHEURS CLINIQUES : LES QUATRE TYPES

a. *penseurs indépendants*: ce sont les intellectuels avec des hypothèses originales et beaucoup de sens critique ; on les retrouve dans les centres de recherche universitaires ou privés ; ce sont les meilleurs analystes de la méthodologie scientifique (par ex. Peter Gøtzsche, John Ioannidis, David Healy, Ian Chalmers...)

b. *entrepreneurs* : ce sont les collecteurs de fonds publics (gouvernements, fondations), ils signent en dernier leurs publications et savent s'entourer de penseurs (a) ou encore deviennent des KOL (d) par ambition universitaire

c. *professeurs et rédacteurs* : ils sont pédagogues et font de la recherche traditionnelle ; ils font la promotion d'une médecine *sans influence* basée sur la science médicale et les valeurs de la patientèle ; leur expertise transparente et intègre devrait être davantage mise à profit par les agences, la FMC, les médias et les activistes (par ex. Juan Gérvas, Iona Heath, Jean-Louis Montastruc...)

d. *meneurs d'opinion sponsorisés* (alias KOL): collecteurs de fonds industriels, leur statut est à la hauteur du financement ; ils pensent comme des pdg corporatifs, exécutent des recherches contrôlées par les bailleurs de fonds ; leur expertise est souvent trompeuse auprès des agences, des FMC et des médias

EN : **the four types of clinical researchers**

\* thinkers, entrepreneurs, teachers and key opinion leaders

### CHEVAL DE TROIE

EN : **Trojan horse**

DOM : médicaments dits de niche ou dits orphelins

« Les niches dans lesquelles les firmes évaluent les nouvelles substances ressemblent à des *chevaux de Troie*. L'évaluation ciblée est parfois une ruse qui permet d'entrer dans la citadelle, la conquête d'un marché plus large<sup>71</sup> » - On obtient une AMM dans une indication rare ou pointue puis, une fois la commercialisation obtenue, on élargit les indications ou bien l'on promeut la prescription hors-AMM...

### CHOISIR AVEC SOIN (CA)

EN : **Choosing Wisely**

DOM : la prévention quaternaire (abréviée P4) en version canadienne<sup>72</sup>, une forme de résistance passive à la surmédicalisation

<sup>70</sup> Marc-André Gagnon. Le Devoir (Opinion) 4.9.2009 - <http://www.ledevoir.com/non-classe/265495/recherche-medicale-la-belle-affaire>

<sup>71</sup> Prescrire 2017 ; 37(403) : 324

<sup>72</sup> <https://choisiravecsoin.org>

## CHOLESTÉROLÉMIE TOTALE ; CT

SYN : cholestérol total

EN : **total cholesterol / cholesterolemia ; TC**

NOTE : critère de substitution ne pouvant remplacer les critères cliniques robustes et pertinents (ex. : décès toute cause, décès angiopathiques) dans l'analyse d'un essai à visée pragmatique

## CINQ B, LES

DOM : ordonnance rationnelle ; pharmacéconomie

SOC : « L'usage optimal d'un produit implique (a) le bon médicament, (b) pour la bonne personne, (c) au bon prix (par tarification dégressive), (d) pour la bonne raison et (d) au bon dosage. Aujourd'hui, ce qui coûte cher c'est le fait qu'on s'éloigne de ces 5 B<sup>73</sup> »

EN : **The Five Rs** (for Right)

## CITATIONS UTILES

« Si j'étais dans une ville où il y eût douze fontaines, et que je susse certainement qu'il y en a une qui est empoisonnée, je serais obligé d'avertir tout le monde de n'aller point puiser de l'eau à cette fontaine; et, comme on pourrait croire que c'est une pure imagination de ma part, je serais obligé de nommer celui qui l'a empoisonnée, plutôt que d'exposer toute une ville à s'empoisonner<sup>74</sup> » *Blaise Pascal*

« Prescrire, c'est voter. On en est rendu là »

« Le médicament est le bras armé de la médecine<sup>75</sup>  
Les revues savantes sont le bras droit de l'industrie<sup>76</sup>»

« Le scepticisme et les débats raisonnés sont sains. Le manque de logique, la désinformation et les mensonges éhontés sont inadmissibles<sup>77</sup> »

« Ce dont la médecine a plus que jamais besoin, c'est de vérité concernant son savoir. Fini le temps des cachoteries, des demi-mensonges sur les effets indésirables, de la minuscule efficacité emballée dans un puissant marketing<sup>78</sup> »

« Les sceptiques sont les hommes les plus consciencieux<sup>79</sup> » *Honoré de Balzac*

« La croissance du savoir repose essentiellement sur les différends<sup>80</sup> » *Karl Popper*

« Plusieurs observations indépendantes valent mieux qu'une, et leur quantité l'emporte. Mais non les opinions<sup>81</sup> » *Paul Valéry*

« Pardonnez-leur parce qu'ils ne savent pas ce qu'ils prescrivent »

« La médiocrité en pharmacothérapie n'est pas bonne pour la santé »

« Toute vérité franchit trois étapes :  
d'abord elle est ridiculisée ; ensuite elle subit une forte opposition ;  
puis elle est considérée comme ayant été

---

<sup>73</sup> Caroline Cambourieu citée par Dominique Nancy (Université de Montréal, 2.11.2017)

<sup>74</sup> Blaise Pascal (1623-1662). *Pensées. Oeuvres Complètes*, Paris : Seuil ;1963, - page 640

<sup>75</sup> Debré & Even, Rapport officiel, 2011

<sup>76</sup> Richard Smith, ancien directeur du BMJ

<sup>77</sup> David Suzuki

<sup>78</sup> Bertrand Kiefer, 2015. Médecin, théologien et rédacteur en chef (CH) - <http://www.revmed.ch/rms/2015/RMS-N-479/Conflits-dans-les-conflits-d-interets>

<sup>79</sup> Honoré de Balzac, 1865. *Œuvres complètes*, ed. 1865 - <http://qqcitations.com/citation/122117>

<sup>80</sup> Karl Popper

<sup>81</sup> *L'assimilation de l'opinion à l'observation*. Paul Valéry (1871-1945)

une évidence<sup>82</sup> » Schopenhauer

« Le meilleur moyen de faire vendre un produit trop peu efficace, trop dangereux ou trop cher est le mensonge et la promotion, qui souvent ne font qu'un »

« Refuser l'approche client dans les institutions de bien commun relève aujourd'hui de la résistance. Si les universitaires ou les pharmacologues faisaient valoir la notion de service public face aux puissances du marché qui tentent par tous les moyens de rendre strictement rentables leurs pratiques, nous avancerions<sup>83</sup> »

« Écoutez maintenant ceci, peuple fou, et qui n'avez point d'intelligence, qui avez des yeux, et ne voyez point; et qui avez des oreilles, et n'entendez point<sup>84</sup> »

EN : **useful quotes**

### COCHRANE : LA CRISE DE SEPTEMBRE 2018

\* Expulsion de Petr Gøtzsche par décision minoritaire, démission de 4 administrateurs, les décideurs de la collaboration Cochrane sont remis en question. Le BMJ s'en mêle. La communauté scientifique dénonce et s'inquiète.

EN : **The September 2018 Cochrane crisis**

« The Cochrane crisis deals mainly with preventive measures, not with diagnosis, treatment or rehabilitation questions. The concept of prevention has become useless and dangerous. 'The concept of prevention is a good idea gone astray', as Heath et al. have often claimed, leading to a transfer of resources, time and money from poor to rich, from illiterate to university people, from elderly to young, from sick to healthy persons and from rural to urban citizens. Vaccines follow this track.<sup>85</sup> »

### COMMENT TUER UN PRODUIT COMPÉTITEUR

EN : **how to kill a competing product**

SOC: L'histoire de la réserpine comme antihypertenseur est édifiante<sup>86</sup>. Aux petites doses (0,1 à 0,25 mg / jour, dites 'doses filées') on savait depuis 1967<sup>87</sup> que c'était un bon produit qui ne coûtait presque rien comparé aux nouvelles classes émergentes : bêta bloquants, anti-calciques, inhibiteurs de la conversion de l'angiotensine (dits IECA) et sartans. Le plus fréquent EIM était la congestion nasale, pas beaucoup plus fréquent ou sévère que la toux aux IECA. Mais voilà qu'elle devient victime de deux phénomènes, le premier entraînant le second :

a) Dès le lancement on la recommande à trop forte posologie (0,75 à 10 mg/jour), semblant ne pas savoir que sa demi vie était très longue

b) Puis on l'accuse de trois EIM inacceptables : la dépression, l'ulcère duodéal et le cancer du sein. Des suicides étaient survenus à des posologies de 6 à 14 fois trop élevées, mais aucun à la dose de 0,25 mg ; même situation pour l'ulcère duodéal ; des études subséquentes disculperont la réserpine des ces deux EIM. Trois études cas témoins révèlent une association avec le cancer du sein mais 10 enquêtes suivantes viennent réfuter l'allégation.

La réhabilitation ne suit pas car le mal est fait, même si des experts ont crié dans le désert, comme Widmer ( Reserpine : The Malignant Antihypertensive, *J Fam Pract* 1985 ;20 :81 ) et quelques autres à sa suite. Pourtant, un diurétique et la réserpine auraient pu remplacer toutes les nouveautés trop chères dans le contrôle de l'hypertension au tiers monde, et aussi réduire le fardeau fiscal de nos budgets pharmaceutiques.

Les quatre facteurs en jeu sont

- a) la mise en marché intensive des nouveaux produits,
- b) le dénigrement organisé des génériques,

---

<sup>82</sup> Arthur Schopenhauer

<sup>83</sup> Sabrina Debusquat, commentant *La Médiocratie* par Alain Denault - <https://www.ca-se-saurait.fr/2017/01/04/mediocratie-alain-deneault/>

<sup>84</sup> Jérémie 5 :21 (Bible)

<sup>85</sup> Juan Gérvas, communication, 2018

<sup>86</sup> Fraser HS. Reserpine: a tragic victim of myths, marketing, and fashionable prescribing. *Clin Pharmacol Ther* 1996 ; 60 : 368

<sup>87</sup> Veterans Administration. *JAMA* 202 ; 116

- c) le goût prononcé des prescripteurs et de leurs représentants pour suivre la mode, et surtout
- d) l'ignorance (aux deux sens du terme) de la réfutation de fausses informations.

Ce n'est pas pour rien qu'on enseigne pas l'histoire de la pharmacothérapie

### COMMUNIQUÉS DE PRESSE ET NOUVEAUX MÉDICAMENTS

EN : **press releases and new drugs**

SOC : Pour ne pas être trompeurs, ils doivent respecter plusieurs règles de transparence et de véracité<sup>88</sup> :

- a) divulguer les couts
- b) quantifier le bienfait observé
- c) quantifier les méfaits observés
- d) évaluer la qualité méthodologique
- e) éviter le façonnage de maladie
- f) révéler le financement de l'étude
- g) divulguer les COI des chercheurs
- h) comparer au traitement standard
- i) discuter de l'accès au produit
- j) présenter le degré d'innovation réelle
- k) éviter le sensationnalisme
- l) dénoncer le battage des autres médias
- m) éviter les conclusions gonflées des auteurs

### COMPLEXE MÉDICO-INDUSTRIEL

EN : **medical-industrial complex**

### COMPORTEMENT DES MÉDECINS PRESCRIPTEURS

\* Sans surveillance, la sacro-sainte *liberté de prescrire* peut être nuisible à la santé car elle mène trop souvent à prescrire

- a) n'importe quoi (même des produits qui n'auraient jamais dû être approuvés)
- b) à n'importe quelle dose, pour n'importe quelle durée, sans même de suivi
- c) dans n'importe quelle indication, libellée ou non, voire sans indication précise
- d) à n'importe qui
- e) à n'importe quel prix

EN : **physicians' prescribing behavior**

\* Anesthesia is the exception where prescribers know what they are doing. The worst examples are found in psychiatry, oncology and preventive medicine

### CONDITIONNEMENT

EN : **packaging**

= comprend trois ou quatre éléments matériels, pour protéger le produit et renseigner l'utilisateur sur son usage:

- a) le conditionnement primaire, bien étiqueté pour éviter l'erreur
- b) le conditionnement secondaire, bien étiqueté pour éviter l'erreur
- c) parfois un dispositif (doseur ; administration), outil qui doit être précis pour le dosage
- d) une notice qui doit être claire et complète pour sécuriser l'emploi

SOC : la *revue Prescrire* n'accorde aucune palme au conditionnement des médicaments examinés en 2016, un signe des défaillances chroniques des agences et des firmes à cet égard. Des cartons jaunes ont été attribués à 6 produits et des cartons rouges à 10 produits. Par exemple la confusion des gammes ombrelles, une absence de bouchons-sécurité (*safety caps*), l'imprécision de dispositifs doseurs (*dosing devices*), des notices inadéquates concernant les risques, un étiquetage incomplet ou à risque d'erreur, etc.<sup>89</sup>

Ces cartons sont attribués quand un conditionnement :

---

<sup>88</sup> <https://www.healthnewsreview.org>

<sup>89</sup> *Prescrire* 2017 ; 37(400) : 86

- a) fait courir un *risque* au patient,
- b) ne favorise pas la *compréhension* de l'utilisation,
- c) manque de *mentions* essentielles,
- d) ne rend pas l'utilisation *commode*,
- e) manque d'un élément de *sécurité*, ou
- d) induit un risque de *confusion*<sup>90</sup>

### CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

SYN : emballage primaire

DOM : pharmaceutique

EN : **immediate packaging** ; primary packing ; primary packaging

= enveloppe, contenant, qui est en *contact immédiat, direct* avec le médicament, celui-ci étant le contenu

EX : vial, fiole, seringue, flacon pour les produits liquides – bouteilles, plaquettes thermoformées pour produits solides, sachets

### CONDITIONNEMENT SECONDAIRE

SYN : emballage secondaire

DOM : pharmaceutique

EN : **outer / secondary packaging**

= Enveloppe entourant plusieurs emballages primaires, c'est elle qui identifie le médicament auprès du consommateur et le renseigne sur la nature des produits, la dose et les précautions s'il y a lieu. Ce contenant, s'il est l'original, contient aussi la *notice* du fabricant destinée aux consommateurs (*patient leaflet*).

EX : boîte

### CONFÉRENCE DE CONSENSUS

NOTE: ne pas confondre avec *concertation* telle que pratiquée par une commission publique, une commission de consultation, une commission d'enquête, un bureau d'audiences, etc. où une autorité consulte avant de prendre une décision

= dont l'objectif est d'obtenir un consensus entre l'ensemble des *parties prenantes* qui prennent des décisions jugées les plus appropriées

EN : **consensus conference**

SOC : « Le terme est aujourd'hui utilisé par les labos pour certaines de leurs opérations de promotion<sup>91</sup>»

### CONFIANCE DANS LES ESSAIS MÉDICAMENTEUX (R.-U.)

EN : **trust in medicines trials / in drug trials**

SOC : Seulement 1/3 des membres des caisses pharmaceutiques ont confiance dans les résultats des essais de nouveaux médicaments, seulement 1/5 médecins généralistes font de même ; les 2/3 adultes britanniques sont sceptiques. La crise de confiance est sérieuse<sup>92</sup>.

### CONFLATION DES RÉSULTATS

EN : **conflation / spining of results**

DOM : lecture critique de la documentation primaire en pharmacologie clinique

« Une équipe a analysé 72 comptes rendus d'essais comparatifs au critère de jugement principal non significatif statistiquement. Dans les formulations utilisées pour les présenter sous un jour positif, 68% des résumés, 44% des textes complets, et 18% des titres, contenaient une interprétation trompeuse, tout comme 29% à 37% des sections Résultats, et 58% des sections Conclusions<sup>93</sup> » - La conflation est régnante dans les résumés selon une enquête quantitative de Li et ses collaborateurs<sup>94</sup>

### CONFLATION EXPLICATIVE

EN : **explanatory conflation**

SYN : exagération de la valeur explicative, de la *validité interne*

SOC : le phénomène est généralisé et relève de l'ignorance méthodologique - ou de la tricherie - ou des pressions industrielles

<sup>90</sup> Prescrire 2017 ; 37(403) : 389

<sup>91</sup> Prescrire 2008 ; 28(298) : 587 citant Consensus conferences as drug promotion, Lancet 1993; 341: 100

<sup>92</sup> <http://www.bmj.com/content/357/bmj.j3129>

<sup>93</sup> Boutron et coll. JAMA 2010 ; 303(20) : 2058 cité par Prescrire 2012 ; 32(241) : 227

<sup>94</sup> <https://bmcomedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12874-017-0459-5>

ou professionnelles/universitaires - ou de tous ces facteurs. Voici un cas d'espèce :

EX : L'essai dit CANTOS, pour démontrer qu'en ciblant l'interleukine 1 $\beta$ , on réduit l'inflammation et l'athéromatose et les événements cardiovasculaires sans toucher à la cholestérolémie. Trois dosages (50, 150 et 300 mg aux 3 mois) d'un anticorps monoclonal (canakinumab) ont été comparés au placebo sur un critère combiné d'événements cardiovasculaires chez 10 000 coronariens (essai dit CANTOS) suivis 3,7 ans.

a) Le critère principal combiné est trop hétérogène (IDM non fatal / AVC non fatal / décès CV)

b) Ce critère a été réduit sans signification statistique ( $P = 0,03$ ) ni clinique, soit de -0,6% en valeur absolue dans le groupe le plus fortement dosé (300 mg), ce qui invalide l'hypothèse de départ qui présuppose une relation dose-réponse; si on passait à l'analyse pragmatique et même s'il s'avérait significatif statistiquement, cette baisse équivaldrait à un NNT expérimental annualisé beaucoup trop élevé de 167 années-patients. La mortalité totale ne fut pas touchée, peut être à cause d'une augmentation des infections fatales.

c) La réduction ne fut pas significative dans le groupe 50 mg, et n'a pas atteint un  $P$  de 0,01 dans le groupe de 150 mg, ce qui réduit la confiance dans un lien de causalité

d) L'essai multicentre fut conduit par le fabricant et ses leaders d'opinion. Les auteurs sont farcis de liens financiers avec l'industrie, dont un premier auteur (Ridker en l'occurrence, célèbre promoteur de statines) détenteur du brevet pour le dosage ultrasensible de la créatine kinase (hs-CRP) utilisée comme critère d'inflammation durant l'essai, situation manifeste de COI

e) Certains des pays participants (Russie, Roumanie, Hongrie, Argentine, Indes) ne sont pas réputés pour leur absence de corruption (selon *Transparency International*), et la FDA n'a pas les ressources pour y surveiller la rigueur et l'intégrité

f) Bien que l'essai présente plusieurs lacunes majeures tant en validité interne qu'externe, les auteurs s'en servent pour tenter de convaincre le monde médical que le grand secret de l'athéromatose est qu'elle résulte d'une 'inflammation', et concluent que la thérapie anti-inflammatoire diminue significativement (sic) les événements cardiovasculaires en prévention secondaire, ouvrant la porte à des médicaments aussi dangereux et coûteux que les anticorps monoclonaux<sup>95</sup>.

g) l'hypothèse d'une 'inflammation' comme mécanisme principal expliquant les accidents vasculaires ischémiques demeure une hypothèse

#### CONFLATION PRAGMATIQUE

= exagération des conclusions dans l'interprétation pragmatique des résultats, dans leur application aux décisions cliniques en pratique courante

SYN : exagération de la *pertinence clinique*, de la *validité externe*

\* Le phénomène est généralisé (>> 75%) et relève de l'ignorance, de la tricherie, des pressions industrielles ou professionnelles ou universitaires, ou encore de tous ces facteurs

NOTE : elle se distingue de la conflation *explicative*, *causale* qui exagère les conclusions quant à l'explication d'une supériorité numérique observée par rapport à un groupe de comparaison, donc de la *validité interne*

EN : **pragmatic conflation**

#### CONFLITS D'INTÉRÊTS POST-HOC (É.-U.)

« In the USA in 2016, of 107 physician advisors who voted on FDA advisory committees during this time, 26 later took >US\$100,000 from the makers of drugs, or from competing firms<sup>96</sup> »

EN : **post-hoc conflicts of interest**

#### CONGÉDIEMENT DE RÉDACTEURS EN CHEF

EN : **firing of chief editors**

DOM : revues savantes généralistes; publicité pharmaceutique

<sup>95</sup> Ridker et al. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1707914>

<sup>96</sup> <http://science.sciencemag.org/content/361/6397/16>

EX aux É.-U.: En juillet 1999 Jerome Kassirer n'est pas reconduit à la rédaction-en-chef du *New England Journal of Medicine* car il refusait que l'éditeur - l'Association médicale du Massachusetts - utilise le logo du *New England* dans de lucratives revues essaimées (spin-off journals) moins rigoureuses utilisées par les pharmaceutiques pour annoncer leurs produits<sup>97</sup>

EX au CA : Début 2006 John Hoey et son assistante Anne Marie Todkill sont congédiés de la rédaction du *Journal de l'Association médicale canadienne* par son éditeur l'Association médicale canadienne, principal porte parole de la profession. Les rédacteurs voulaient demeurer libres de critiquer la privatisation croissante des soins au Canada et voulaient se tenir à distance d'un establishment médical et d'un gouvernement perçus trop près des industries de santé... Le monde universitaire et éditorial – dont Graham Dukes, sommité européenne en politique du médicament et Jerome Kassirer – a fortement réagi par des commentaires d'indignation et une pétition. Pour *Prescrire* c'est un méfait de plus dans le monde de l'édition savante mais le mal est fait.

### CONNAISSANCES DES PATIENTS SUR LES EIM

EX : Dans une enquête française les patients qui se disent les mieux informés sont les femmes jeunes aux statuts éducationnel et occupationnel élevés. Plus de la moitié seraient prêts à la notification directe (*self reporting*). La littérature médicamenteuse est gage d'usage rationnel des ordonnances

SOC : il faudrait médiatiser les EIM graves attendus quand on sait qu'on peut les reconnaître, les prévenir ou les gérer – il faudrait aussi promouvoir les échanges entre victimes d'EIM sur les réseaux sociaux, qu'il s'agisse de médicaments, de dispositifs ou de vaccins

EN : **patient knowledge about ADRs**

### CONNERIE SCIENTIFIQUE

DOM : tromperie en science

« Arguments, data, publications, or even the official policies of scientific organizations that give every impression of being perfectly reasonable — of being well-supported by the highest quality of evidence, and so forth — but which don't hold up when you scrutinize the details. *Bullshit* has the veneer of truth-like plausibility. It looks good. It sounds right. But when you get right down to it, it stinks... There is a veritable truckload of *bullshit in science* ... There are many ways to produce *scientific bullshit* :

a) to assert that something has been “proven,” “shown,” or “found” and then cite, in support of this assertion, a study that has actually been heavily critiqued (fairly and in good faith) without acknowledging any of the published criticisms of the study or otherwise grappling with its inherent limitations ;

b) to refer to evidence as being of “high quality” simply because it comes from an in-principle relatively strong study design, like a randomized control trial [ without checking internal and external validity ] ;

c) the hyper-partisan and polarized, but by all outward appearances, dispassionate and objective, “systematic review” of a controversial subject.<sup>98</sup> »

SOC : la *pharmacologie* déborde d'exemples, tout comme l'agro-alimentaire et l'écologie

EN : **scientific bullshit**

### CONSENTEMENT AUX ESSAIS CLINIQUES : ÉCLAIRÉ OU SOUS INFLUENCE ?

SOC : Des dizaines de milliers d'essais cliniques de médicaments sont en route chaque année. Quand le chercheur est un clinicien, il recrute souvent parmi ses patients. Vu la telle asymétrie entre soignant et soigné, l'éthique exige une transparence totale quand une nouvelle donne se présente dans la relation patient-médecin, qui devient alors une relation participant-chercheur. Quand le spécialiste universitaire, déjà bien payé, devient investigateur rémunéré par une industrie du médicament, c'est clair dans l'esprit de tout éthicien qu'il doit déclarer tout conflit d'intérêts (ci-après CI), quels que soient son opinion personnelle à cet égard ou son discours auprès des patients à recruter.

Le double rôle de clinicien et chercheur peut renforcer ces CI et rendre difficile au patient la tâche de choisir ou non de participer au projet sans vraiment savoir ce qui est en jeu, en supposant, entre autres, que ce dernier entraînera d'emblée d'obtenir un meilleur traitement pour lui. On parle alors de méprise thérapeutique. La situation est encore plus délicate pour le

<sup>97</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3235690/>

<sup>98</sup> Brian D Earp. <http://quillette.com/2016/02/15/the-unbearable-asymmetry-of-bullshit/>

tuteur d'un enfant ou d'un proche atteint de démence avancée.

Un chercheur-clinicien est exposé en recrutant à manifester trop d'enthousiasme quant aux bienfaits potentiels ou à la pertinence de l'étude pour le patient, ou trop de discrétion quant au détail des risques. Lorsque confronté en cours d'essai à une inefficacité manifeste ou à un effet indésirable inacceptable, il doit choisir entre l'intérêt du promoteur (poursuivre la participation) et l'intérêt du patient (abandonner l'étude).

L'expérience des réunions de comités d'éthique de la recherche clinique (ci-après CERC) nous apprend qu'en critiquant trop fortement les faiblesses éthiques et méthodologiques de protocoles sponsorisés par un fabricant, on provoque un malaise parmi les membres, au risque d'être éventuellement remercié. Par contre des cliniciens bien au fait des faiblesses d'un protocole dont ils demandent l'approbation pourraient par leur poids politique sur leur milieu hospitalo-universitaire obtenir que par complaisance le CERP approuve un projet lucratif, et ce, même si certains membres s'y opposent pour de bonnes raisons et n'encourageraient pas leurs proches à y participer.

La motivation des patients qui acceptent de participer est diverse : souhait d'être suivi de près (durant le projet), confiance aveugle en un soignant réputé, désir de plaire à « son » médecin pour éviter qu'il ne les laisse pas tomber en cas de refus de participer, apaisement de sa détresse quand le pronostic est sombre (p. ex. : cancéreux avancés « prêts à tout », proches aidants naturels d'un cas d'Alzheimer).

Les médecins qui acceptent d'évaluer des nouveautés pharmaceutiques peuvent être rémunérés directement ou indirectement pour le recrutement, l'inclusion et le maintien des sujets jusqu'à la fin de l'étude ; il y a des anecdotes de cliniciens qui gagnaient autant d'argent sinon plus avec les essais cliniques qu'avec leur pratique.

L'établissement hospitalo-universitaire habitué à protéger ses membres devrait plutôt encourager les CERC à exiger d'abord une limpidité totale au cours du processus de consentement, et à exiger ensuite que le patient pressenti consulte, avant de décider, un proche compétent en qui il a confiance pour se faire expliquer le protocole et le formulaire. On pourrait souhaiter que les CERC surveillent le déroulement des essais en consultant de temps à autre les dossiers des participants, mais les firmes pharmaceutiques s'y opposent farouchement et en fussent-ils autorisés, les CERC manqueraient d'argent et de ressources humaines pour accomplir ces tâches.

Est-ce recommandable de participer à un essai clinique sponsorisé, à visée essentiellement mercantile ? La réponse est incertaine et pourrait être plutôt liée aux motivations évoquées précédemment.

Par contre, si un projet était conçu dans l'intérêt de ceux qui ont vraiment besoin de médicaments, répondant à une question issue de la pratique des prescripteurs et méthodologiquement rigoureux, ce serait une bonne action de participer si le risque individuel et les contraintes liées au protocole étaient acceptables, et si le consentement était réellement éclairé (franchise au sujet des méfaits encore mal cernés et des bienfaits attendus...).

L'argument de certains recruteurs (« Vous allez contribuer à la qualité des soins futurs » ; « Vous pourriez répondre favorablement » ; « Une occasion à ne pas rater ») peut être tendancieux quand l'essai est à visée mercantile.

Cela étant dit, les conséquences de la participation aux essais cliniques sont rarement aussi graves que des hospitalisations ou invalidités, mais la qualité de vie peut en souffrir. Les participants doivent adhérer au protocole (déplacements pour les rendez-vous, prélèvements à jeun, mesures faites à domicile, etc.) et ne reçoivent plus gratuitement le produit étudié quand l'essai prend fin. Ils pourraient éprouver des effets indésirables inattendus de nature grave mais ne pourraient facilement obtenir réparation en justice puisqu'ils ont consenti à l'incertitude liée à cette recherche.

Un essai sponsorisé favorable au promoteur pourrait contribuer à la carrière universitaire du médecin et promouvoir son rôle de meneur d'opinion choyé pour colporter la « bonne nouvelle » : congrès internationaux, séminaires de formation, conférences de presse clés en main, panels de directives cliniques, expertises auprès des autorités de réglementation du médicament. Cette promotion par personne interposée est un cas de figure des CI qui compromettent l'intégrité des profils de prescription, gonflent les budgets consacrés aux nouveautés, moussent la surprescription et sous-estiment effets indésirables, contraintes et coûts.

La transparence totale s'impose donc tant en amont dans la mise au point du protocole et de la brochure de l'investigateur (i.e. le CV du nouveau produit) et son dépôt auprès du CERC, qu'en aval dans le consentement et la liberté de retrait, notamment en oncothérapie. Après tout, c'est le malade qui prend les risques et lui, il n'est pas payé pour les prendre. La situation est complexe mais l'éthique devrait prévaloir sans compromis ; faudrait pour cela un changement d'attitude qui vienne de la haute administration tant universitaire que médicale.

Voici ce qui peut se passer, certains diraient que c'est devenu une coutume, quand l'essai d'un nouveau produit est commandé par son fabricant et que le médecin recrute :

« — Bonjour madame. J'aimerais vous proposer de participer à l'étude internationale d'un nouveau médicament prometteur. Cela pourrait faire avancer les connaissances médicales et, on ne sait jamais, améliorer votre propre traitement. Le comité d'éthique de la recherche clinique a approuvé le projet et le formulaire de consentement. Vous serez affectée au hasard au produit ou au placebo. Nous vous suivrons de près, vous n'attendrez pas lors des rendez-vous et tout sera gratuit.

— Docteur, j'ai confiance en vous, faites ce qui est le mieux pour moi. Je suis heureuse de contribuer à la science médicale et peut-être d'en profiter personnellement. Je suis prête à signer. »

Et voilà ce qu'on souhaiterait dans un monde idéal où prévaudrait la transparence :

« — Bonjour Madame. J'aimerais vous proposer un nouveau médicament, car son promoteur vient de m'offrir un contrat alléchant de plusieurs milliers de dollars par patient participant et un bonus pour ceux qui persistent jusqu'à la fin. Cet argent servira à payer mon personnel et les examens prévus. Si les résultats sont favorables, cela pourrait contribuer à la mise sur le marché, le remboursement et les ventes du nouveau produit même s'il est plus cher. Je diffuserai la bonne nouvelle dans des congrès éloignés, toutes dépenses payées en plus des honoraires de conférencier, et serai peut-être co-auteur de publications rédigées par la firme. La subvention augmentera le prestige de notre institution. Le CERC, qui a accepté le projet à la majorité du vote de ses membres, est tenu à la confidentialité de cette approbation.

Mon infirmière vous résumera le protocole à suivre religieusement, vous expliquera les risques et bienfaits éventuels, et répondra à vos questions. Néanmoins prenez le temps de lire chez vous le formulaire de consentement très technique, puis montrez-le à un proche compétent sans liens d'intérêt. Si vous refusez, je continuerai de vous suivre avec assiduité, en collaboration avec votre médecin personnel.

Vous pourrez sans pression de ma part faire valoir votre droit de quitter l'étude à tout moment. Si le hasard vous affecte au nouveau médicament, vous prenez le risque qu'il ne vous procure pas les bienfaits souhaités et même qu'il exerce des méfaits inattendus par manque de recul. Si les résultats de l'étude ne semblent pas avantageux, le promoteur peut interrompre l'essai et votre participation aura été inutile. Le fabricant détiendra les droits de propriété intellectuelle de votre dossier de recherche, et je n'aurai pas le droit de consulter les données brutes de l'essai multicentre, ni de publier une observation défavorable sans son approbation. »

— Docteur, merci de votre franchise... je vais y penser... laissez-moi le temps d'en parler à mon médecin de famille »

EN : **consent to clinical trials : informed or under the influence ?**

### **CONSENTEMENT EN ONCOTHÉRAPIE**

DOM : éthique professionnelle

SOC : « Oncologists have an occupational hazard that causes them to think they do own patients, because:

- a) medical school tells all doctors they are very important people; and
- b) patients with cancer, in the past, have usually been terrified and open to undergoing any treatment that might postpone death, and often unaware of the full range of ADRs associated with treatment. Now that the reality of the major flaws in cancer treatment for all - except when a few forms of the condition is better known - such a sense of ownership is fading. »

EN : **consent in oncotherapy**

### **CONSENTEMENTS NON ÉCLAIRÉS**

EN : **uninformed consents**

DOM : essais cliniques sponsorisés; éthique de la recherche

SOC : Les formulaires de consentement dit éclairé des participants aux essais cliniques sont systématiquement incomplets dans plusieurs domaines :

a) on y lit rarement que le fabricant peut à sa discrétion abandonner l'essai ou abandonner la demande d'AMM ou abandonner la commercialisation effective. Ex. : Merck abandonne en octobre 2017 la demande d'AMM de l'anacetrapib (inhibiteur de la protéine de transfert des esters de cholestérol dite CETP) après avoir terminé l'essai REVEAL conduit chez 30.449 participants ainsi exposés inutilement.

b) on y lit pratiquement jamais que le chercheur clinique qui remplit aussi le rôle de soignant, est en conflit d'intérêt avec le sponsor du produit étudié, et on ne divulgue jamais le montant accordé au médecin par patient recruté et par patient maintenu jusqu'à la fin

### CONSPIRATION DU SILENCE

DOM : complicité entre firmes, chercheurs et agences ; opacité en recherche clinique

EX : « *A conspiracy of silence* can be found in the complicity between the industry, the clinical investigators, and the FDA regarding the conduct of many trials, the secrecy surrounding the results of the study. Thousands of patients who volunteer are *silent volunteers*...

If errors have occurred and patients have paid the price with their health or worse with their lives, it should become public knowledge ; unfortunately the data are kept secret by companies and the FDA... You never learn about the patients who died during a trial, except possibly when the drug is taken off the market, and even then the deaths are rarely mentioned... Publications in medical journals are but a polished version of what really took place...

The errors, the omissions and the serious adverse events are not discussed ; only the good facts favoring the drugs are explicit. I surmised, on the basis of my own experience that there are probably more bodies in FDA files than in Arlington Cemetery<sup>99</sup> »

NOTE : L'auteur du livre cité, après ses études en médecine et en pharmacologie à Montréal, a exercé la médecine pharmaceutique dans différents firmes établies aux É.-U.

EN : **conspiracy of silence**

### CONSULTATION DE LA MÉMOIRE

SYN : clinique des troubles de la mémoire

DOM : dépistage précoce de la démence de type Alzheimer

SOC : « Mes confrères (FR) pleurent parfois lorsqu'ils apprennent, par exemple, que 80% des personnes se déclarent prêtes à subir un dépistage, même pour des maladies pour lesquelles n'existe aucun traitement, voire aucune connaissance physiopathologique<sup>100</sup>. » - Ces consultations mènent à des ordonnances inappropriées et des inquiétudes prématurées, et sont financées ouvertement ou secrètement ou indirectement, par des organismes en conflit d'intérêts

EN : **memory clinic**

### CONSULTATION POUR TROUBLES MÉDICAMENTEUX (FR)

= Une consultation médicale des *Pathologies médicamenteuses et de Pharmacovigilance* doit aider à la prise en charge des patients atteints de troubles d'origine médicamenteuse. La consultation est une consultation de recours, elle se fait à la demande du patient et de son médecin.

NOTE : Celle mise en place par le Service de Pharmacologie Médicale et Clinique au CHU de Toulouse couvre tous les produits de santé<sup>101</sup> - D'autres sont spécifiques, comme celle assurée par Beatrice Golomb à l'école de médecine de l'Université de Californie à San Diego (É.-U.) limitée à la statinovigilance ou encore celle de Louise Brinth à Copenhague (DK) dédiée aux victimes du vaccin anti-VPH

SOC : Il y a un besoin criant et non comblé, de telles consultations de pharmacovigilance, et qui devraient avoir pignon sur rue dans tous les CHU et évidemment dans tous les Centres régionaux d'information et de vigilance qu'on retrouve dans les pays qui prennent leurs responsabilités en matière de santé

<sup>99</sup> Lucien Joubert. The smarter patient knows better. Pittsburg : Dorrance ; 2002 - p 201

<sup>100</sup> <https://lucperino.com/536/la-sante-nous-submerge.html>

<sup>101</sup> <http://www.bip31.fr>

EN : **consultation for drug induced problems**

### CONTRÔLE SOCIAL MÉDICAMENTEUX

EN : **medicinal social control**

SOC : lorsqu'une autorité - gouvernement, employeur, justice – utilise la médecine, ses analyses et ses médicaments, pour surveiller ou contrôler ou punir

EX : contrôle des naissances par médication imposée, stérilisation pharmacologique de prédateurs sexuels, défense d'utiliser une médication abortive...

### CONTROLE SOCIAL PAR LA PHARMACOLOGIE

\* Dans une lettre à Orwell, Huxley envisageait une forme de camisole chimique des masses par des Etats autoritaires

\* Aujourd'hui le petit écran rivalise et dépasse la pharmacologie...

EN : **social control by pharmacology**

« People will have their liberties taken, but will be distracted from any desire to rebel, by propaganda, enhanced by *pharmacology*, a dictatorship without tears... There will be in the next generation or so a pharmacological method of making people love their servitude and producing dictatorship without tears, so to speak, producing a kind of painless concentration camp for entire societies so that people will in fact have their liberties taken away from them but will rather enjoy it<sup>102</sup> »

### CORRUPTION

= abus de pouvoir conféré, par intérêt personnel

EN : **corruption**

\* one meaning of the -co- in *pharma-co-dependence*

### CORRUPTION DANS LE SECTEUR PHARMACEUTIQUE

EN : **Corruption in the Pharmaceutical Sector : Diagnosing the Challenges**

SOC : Ce rapport de *Transparency International* est en accès libre<sup>103</sup> et constitue une source d'information fiable. On y décrit et dénonce l'intrusion souvent insidieuse et parfois invisible de la corruption à toutes les étapes de la *chaîne de valeur* pharmaceutique.

### CORRUPTION EN SOINS DE SANTÉ (É.-U.)

EN : **corruption in health care in the USA**

SOC : La corruption continue de se répandre en 2017 et pas seulement aux É.-U. L'impunité des dirigeants d'entreprise perdure malgré les violations commerciales civiles et pénales. Le phénomène des portes tournantes est en progression. Les couts prohibitifs des nouveautés dans les secteurs de niche demeurent tolérés. La rigueur des autorisations de mise sur le marché (AMM) est en baisse constante et déconcertante.

RÉF : Un des très bons sites de dénonciation de la corruption des soins médicaux et pharmaceutiques est le *Health Care Renewal*, un blogue engagé, édifiant et d'accès gratuit produit par Roy Poses : <http://hcrenewal.blogspot.com>. La mission qu'il s'est donnée trouve de moins en moins facilement de financement sans compter le risque de menaces dans une Amérique dangereusement trumpes-tisée (sic)

### COÛTS DE MISE AU POINT

DOM : pharmacoéconomie

SOC : « Pour illustrer ce qui atteint maintenant le niveau de l'intolérable, parlons d'un nouveau produit contre l'hépatite C : le sofosbuvir (Sovaldi), prescrit pendant une cure de 3 mois. Le laboratoire américain qui le commercialise a obtenu du ministère de la Santé français en 2014 le prix de 41 000 € pour la cure de 3 mois... Est-ce du fait de la difficulté de fabrication ? Tirant parti d'une bévue du laboratoire américain qui a omis de bloquer, par brevet, la possibilité de fabrication de cette molécule au Maroc, il a été possible d'y construire une usine qui a rendu disponible le sofosbuvir pour traiter leurs 625 000 malades pour un prix **50 fois** moindre qu'en France et **100 fois** moindre qu'aux USA<sup>104</sup> »

<sup>102</sup> California Medical School, San Francisco, 1961 and letter that Huxley wrote to George Orwell after the publication of *Nineteen Eighty-Four*

<sup>103</sup> 2016 Transparency International UK - <http://www.transparency.org.uk/publications/corruption-in-the-pharmaceutical-sector/-WkKl2mWSVX4>

<sup>104</sup> Philippe Casassus. Médecine 2017; 13(4) : 149 - [http://www.jle.com/download/med-309561-le\\_scandale\\_du\\_prix\\_des\\_medicaments\\_couteux\\_il\\_est\\_temps\\_dagir\\_--Wi1Q2X8AAQEAAEJYFcQAAAAC-a.pdf](http://www.jle.com/download/med-309561-le_scandale_du_prix_des_medicaments_couteux_il_est_temps_dagir_--Wi1Q2X8AAQEAAEJYFcQAAAAC-a.pdf)

#### EN : **development costs**

SOC : « Gilead Sciences did not invent its blockbuster treatment for hepatitis C, sofosbuvir (Sovaldi), which it priced at \$1,000 per pill. Rather, it acquired the product from a small company founded by the drug's inventor, a faculty member at Emory University, much of whose work on the usefulness of nucleoside viral inhibitors was federally funded. Gilead paid \$11 G in late 2011 for the rights to market Sovaldi, an amount it totally recouped in its first year of sales after approval of the drug in late 2013.<sup>105</sup> »

« Many transformative drugs, such as the recently approved novel chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) immunotherapies tisagenlecleucel (Kymriah) and axicabtagene ciloleucel (Yescarta) (priced at \$475 K and \$373 K, respectively, for a one-time infusion), are directly based on US government-funded research, with pharmaceutical manufacturers primarily supporting later-stage clinical trials and regulatory approval.<sup>106</sup> »

#### COÛTS RÉEL DES ESSAIS PIVOTS (É.-U.)

\* Quand les firmes innovantes prétendent qu'ils doivent engranger des milliards pour faire de la recherche clinique...

#### EN : **real costs of pivot trials**

« A total of 138 pivotal clinical trials provided the basis for approval of 59 new therapeutic agents by the FDA from 2015 to 2016, with a median estimated cost of **\$19.0 M**. Estimated costs ranged from less than \$5 M for trials without a control group for 3 orphan drugs with fewer than 15 patients each, to \$346.8 M for a noninferiority trial with end points assessing clinical benefit. 26 of 138 trials (18.8%) were uncontrolled, with a mean estimated cost of \$13.5 M. Trials designed with placebo or active drug comparators had an estimated mean cost of \$35.1 M<sup>107</sup> »

#### CRÉDITS D'IMPÔT (CA)

#### EN : **tax credits**

EX : Au Canada le *Scientific Research and Experimental Development Tax Program*, totalement opaque au public (sans vérification) et plus que laxiste dans son application (marketing déguisé en recherche), représente un cadeau de 4 milliards de dollars aux pharmaceutiques. On peut dire que *Médicaments novateurs Canada* est plus novateur en fiscalité qu'en investissements et emplois au pays et qu'en progrès thérapeutique

#### CRIMINALITÉ D'ENTREPRISE

SYN : criminalité des affaires

#### EN : **corporate crime**

= inconduite enfreignant le code criminel d'un pays

LIRE : *Corporate Crime in the Pharmaceutical Industry*. Braithwaite, John. London (UK) : Routledge, Kegan & Paul ; 1984

"19 of the 20 largest U.S. pharmaceutical companies has engaged in serious corrupt activities in the course of the 1970s. And there was really no other industry in the U.S. that had such a consistent pattern. There were other industries – like the defense industry – that were doing terribly corrupt things. But in terms of top to bottom corruption, the pharmaceutical industry was the worst in the U.S... They have stigmatized the generic industry..."

Remember the GD Searle company, of which Donald Rumsfeld was a CEO ? They had the scandal of *reincarnated rats*. The rats would die when a drug was tested on them. And they would be replaced with living rats. That kind of blatant fraud is not dead in the pharmaceutical industry... There is a lot more sophisticated fraud in the form of suppression of negative safety and efficacy studies. And the boosting of positive studies<sup>108</sup> - Chapters cover *bribery, safety negligence and fraud, unsafe manufacturing, 'pushing' practices, monopolisation, fiddling of the books...*

#### CRITÈRE D'ÉVALUATION

SYN : critère de jugement / d'efficacité / de comparaison

<sup>105</sup> Jerry Avorn. *N Engl J Med* 2015; 372: 1877-1879 - DOI: 10.1056/NEJMp1500848

<sup>106</sup> Sarpatwari et al. 17.5.2018 -

[https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2681947?utm\\_source=silverchair&utm\\_medium=email&utm\\_campaign=article\\_alert-jama&utm\\_content=olf&utm\\_term=051718](https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2681947?utm_source=silverchair&utm_medium=email&utm_campaign=article_alert-jama&utm_content=olf&utm_term=051718)

<sup>107</sup> Thomas Moore et al. *JAMA Intern Med*. September 24, 2018 - doi:10.1001/jamainternmed.2018.3931

<sup>108</sup> Braithwaite quoted on <http://www.counterpunch.org/2012/01/03/corporate-crime-in-the-pharmaceutical-industry/>

EN : **outcome measure ; outcome ; endpoint**

EX : « Un critère d'évaluation peut être principal (*main*) ou secondaire, unique ou combiné, clinique ou substitutif (*surrogate*) »

SOC : Certains tricheurs changent après la fin d'un essai clinique certains critères prévus au protocole, il en ajoutent ou en retirent lors de l'analyse, ils transforment un critère principal en secondaire ou vice versa – Les critères combinés proposés comme critères principaux sont le plus souvent trop hétérogènes pour être valides ; ils servent néanmoins à parvenir à une signification statistique dépourvue de signification clinique, et sont tolérés par la rédaction des revues savantes

#### CRITÈRE DE SUBSTITUTION

SYN : critère d'évaluation substitutif

EN : **surrogate endpoint / outcome** ; proxy measure

EX : « Critère principal d'évaluation... *Primary outcome measure* »

#### CRITÈRES COMBINÉS

SYN : critères d'évaluation combinés

DOM : méthodologie des essais cliniques contrôlés

EN : **composite outcomes / endpoints (measures)**

SOC : La valeur critériologique est souvent faible tant par sa validité interne qu'externe, et souvent trompeuse; ces critères relèvent souvent de la manipulation des essais contrôlés de nouveaux médicaments

#### CRITÈRES D'IMPUTATION D'UNE OBSERVATION CLINIQUE

EN : **causality criteria of a case report**

DOM : pharmacovigilance; notification spontanée ; épistémologie

\* Il faut d'abord avoir identifié les quatre critères d'information minima requis pour valider une notification :

- (a) un notificateur (*reporter*),
- (b) un événement indésirable (*adverse event*),
- (c) un produit suspect (*suspect drug*) et
- (d) un patient (âge, sexe)

\* Puis on recherche un certain nombre de caractéristiques utiles pour en arriver à l'*imputabilité*, c.a.d. au niveau de confiance dans un lien de causalité. Cette confiance peut s'exprimer sur une *échelle d'imputabilité* (voir ce terme). Chaque réponse peut plaider en faveur ou contre ce lien. Certains critères ont plus de poids que d'autres, ce dont les questionnaires structurés ne tiennent pas compte parce qu'ils sont de type binaire. Quand un excipient, un contaminant (chimique, infectieux) est en cause et non un principe actif, les mêmes principes s'appliquent. Ces caractéristiques peuvent se classer comme suit :

\* NB : Les réponses suivantes sont disponibles seulement *après* la survenue de l'événement indésirable :

##### 1. CRITÈRES TEMPORELS :

1.1 Délai d'*apparition* entre dose critique (dite le *challenge*) et début de l'événement; la dose critique peut être la première dose, la première augmentation (dose réponse), ou une dose unique, ou l'introduction d'un second produit (interaction médicamenteuse). Dans un cas d'un rebond ou d'un sevrage, c'est la dernière dose qui est critique. Plus le délai est court plus il renforce l'imputabilité, en autant qu'il demeure plausible. Les EIM inattendus prennent des années à découvrir quand les délais sont longs (ex : 20 ans pour le cancer du vagin qui survient dans la vingtaine chez des femmes exposées in utero au diéthylstilbestrol ou DES; angioedème intestinal après des mois sous IECA). Dans un cas d'interaction, la dose critique est la première dose du second produit.

1.2 *Durée* de l'événement sans cessation du produit suspect. Certains événements indésirables cessent d'eux mêmes

1.3 Évolution après *déchallenge*, c.a.d. après la cessation ou la réduction de dose du produit suspect; on note la *durée* si l'effet ne s'atténue pas et le *délai* de disparition s'il y a résolution. Un *déchallenge* positif conforte l'imputabilité. Un délai de disparition plausible plaide en faveur de l'imputabilité quand il diffère de l'évolution habituelle de l'événement indésirable.

1.4 Évolution en réponse à un traitement *correcteur*, s'il y a lieu

1.5 Évolution après réintroduction du produit suspect, dit *rechallenge*, s'il y a lieu. Un *rechallenge* positif appuie très fortement l'hypothèse d'un lien causal

Noter que

a) les critères temporels doivent être interprétés selon leur plausibilité biologique; il y a des fenêtres temporelles à respecter. Les délais d'apparition ou de disparition doivent être compatibles avec le mécanisme d'action et la demi-vie des produits suspects, et avec l'évolution propre aux événements indésirables concernés

b) on peut éliminer l'effet nocebo en recourant à un essai dit de taille unique (*N of 1 trial*) : il s'agit de redonner placebo et produit suspect une ou deux fois, à double insu et en randomisant la séquence. Malheureusement les fabricants refusent systématiquement de fournir le placebo à des cliniciens soucieux de confirmer ou infirmer un EIM chez un patient.

c) en tératovigilance le délai d'apparition est de plusieurs mois puisqu'il n'est généralement décelé qu'à la naissance; il peut aussi être de deux décennies dans le cas de l'adénocarcinome vaginal qui apparaît dans la vingtaine chez des femmes ayant été exposées in utero au diéthylstilbestrol (DES)

2. CRITÈRES NON TEMPORELS :

2.1 Topographie : (a) au site d'administration; (b) au site de transit; (c) au site de métabolisme ou concentration intra- ou extracellulaire; (d) au site d'élimination, d'excrétion. La présence d'un tel critère entraîne généralement une imputabilité très probable, vraisemblable, 4/4, (*definite*)<sup>109,110</sup>

2.2 Spécificité sémiologique: Quelques maladies se *présentent* différemment selon qu'elles sont médicamenteuses ou pathologiques (ex. la forme fulminante de l'hépatite est souvent médicamenteuse). Plus la typologie des observations d'EIM inattendus se ressemble à mesure que les rapports s'accumulent, plus elle évoque une étiologie médicamenteuse

2.3 Épidémiologie : Quelques pathologies sont presque *toujours* médicamenteuses (ex. syndrome de Lyell, Stevens-Johnson, érythème polymorphe); d'autres sont dues à *un seul* médicament ou une seule classe, on les dit pathognomoniques (ex : griffes de chat cornéennes sous amiodarone, lipodystrophies aux anti-VIH)

2.4 Pharmacologie : Plusieurs effets sont pharmacologiquement prévisibles et dose-dépendants (*predictable*):

(a) effet latéral aussi dit secondaire (*side effect, collateral effect*), par action non souhaitée sur d'autres récepteurs;

(b) effet par exagération de l'action sur les récepteurs visés : il apparaît après augmentation de dose et disparaît au retour à la dose normale

(c) intoxication par surdose massive; la présence au site de transit (estomac) ou la réponse à un antagoniste mène souvent à une imputabilité de 4/4 (en centre anti-poison, aux urgences)

(d) inefficacité (*failure*) par dosage insuffisant (formulation, sous-observance; ex. : grossesse sous anovulant) ou par niveau sanguin trop bas (interaction, métabolisme)

2.5 Immunologie : L'effet est non relié aux propriétés pharmacologique et peut survenir à dose infra-thérapeutique, ou encore à la première dose. Peut être plus sévère et apparaître plus rapidement à la seconde administration, signe de sensibilisation par la première administration. Aussi pour les effets dits de première dose.

Pour l'exemple, une encéphalite après la seconde vaccination d'une primo-immunisation

\* NB : Les réponses aux prochaines questions sont disponibles *avant* l'exposition au produit suspect :

3. EXCLUSION DES ÉTILOGIES ALTERNATIVES :

3.1 Comorbidité : liste des maladies concomitantes susceptibles de causer l'événement indésirable, incluant l'indication pour le produit suspect

---

<sup>109</sup> Aronson & Hauben, op. cit.

<sup>110</sup> Hauben & Aronson. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17696577>

3.2 Comédication : liste des autres médicaments concomitants et susceptibles de soit

(a) causer *directement* l'événement indésirable, ou

(b) causer *indirectement* l'événement indésirable par *interaction* médicamenteuse, dans lequel cas les délais d'apparition et de disparition se calculent depuis l'ajout ou la cessation d'un second produit suspecté d'interaction

4. FACTEUR FAVORISANTS LIÉS AU PATIENT :

4.1 Antécédent de réaction à l'administration antérieure (dit préchallenge) du produit suspect (ou d'un de la même classe); un *préchallenge* positif augmente le niveau d'imputabilité

4.2 Antécédent de l'événement indésirable sans le produit suspect; si oui, l'imputabilité diminue, sauf dans un cas de sensibilisation immunologique comme mécanisme d'action

4.3 Facteurs ayant pu favoriser l'EIM : Antécédents allergiques, insuffisance rénale, pharmacogénétique (surtout les enzymes hépatiques), poids, âge, sexe, in utero, grossesse, allaitement, fragilité physiologique (ex. en postopératoire)

5. FACTEURS FAVORISANTS LIÉS AU PRODUIT SUSPECT :

5.1 Niveau de documentation préalable (inspiré de l'*imputabilité extrinsèque* utilisée en France). Peut s'exprimer sur une échelle ordinale (de rang) à cinq niveaux variant de 4 à 0 :

a) **4** : Libellé dans sa pleine expression (incluant la spécificité de l'événement, la gravité des suites et la fréquence des signalements)

b) **3** : Reconnu par la communauté scientifique mais incomplètement libellé dans la monographie

c) **2** : Anecdotique (quelques signalements seulement) ou prévisible (mécanisme d'action compatible)

d) **1** : Ni publié ni prévisible

e) **0** : Inconnu mondialement (ni dans les dossiers du fabricant, ni dans la base internationale *Vigibase* de l'UMC/OMS ni dans aucune base nationale de pharmacovigilance)

\* NB : Les prochaines réponses sont disponibles seulement *après* l'exposition du patient au produit suspect :

5.2. L'administration (confirmée par dossier, témoin, patient) : dose excessive ou augmentée (indices d'une relation dose-réponse), vitesse élevée (injection, perfusion), voie inappropriée, produit erroné, patient erroné...

#### CRITÈRES DE NOCIVITÉ

DOM : critères d'évaluation d'une étude

EN : **safety outcomes / endpoints; harm outcomes / endpoints**

NOTE : ce serait une impropriété de traduire par *critère d'innocuité* quand on est explicitement à la recherche des effets indésirables d'une intervention, de ses torts, de ses méfaits

#### CRITIQUE DE L'INFORMATION SANITAIRE TROMPEUSE

EN : **criticism of misleading health information**

SOC : chaque jour on apprend de fausses innovations, de fausses découvertes, de fausses promesses, le tout parsemé de faux raisonnements (épistémiques) et un manque de recul et de contexte. Les médias le font pour augmenter leur lectorat (on vend du rêve) ou leurs revenus (publicités pharmaceutiques). Les journalistes le font par manque de formation, de moyens ou de temps et par leur habitude de présenter des points de vue opposés ; le problème c'est qu'en science fondamentale ou appliquée il y en a un qui dit vrai et l'autre qui dit faux.

On cache souvent les COI derrière les conférences de presse. Faut savoir reconnaître les actualités pharmaceutiques à la con (*crap pharmaceutical news*). Pour cela, on s'abonnera à *Healthy Skepticism*, blogue australien fondé par le généraliste Peter Mansfield, sur <http://www.healthyskepticism.org/global/> - Le site exerce une veille documentaire mondiale sur la promotion trompeuse des médicaments - On s'abonnera aussi au *Weekly Digest des Health News Reviews* de Gary Schwitzer, professeur de santé publique à l'Université du Minnesota, sur <https://www.healthnewsreview.org> - Le site exerce une veille documentaire sur les nouvelles sanitaires trompeuses parues aux É.-U.

## CRITIQUE PHARMACEUTIQUE

NOTE : terme péjoratif introduit par des meneurs d'opinion sponsorisés anglophones; littéralement un 'réprimandeur des laboratoires'

EN : **pharmascold; pharmaceutical critic**

« Two Harvard physicians coined the label 'pharmascold' to describe, among others, 'self-righteous medical journal editors' who they say compulsively criticize the industry and physicians who work with it, creating needless *hubbub* and erecting barriers that slow medical breakthroughs (sic)<sup>111</sup>»

« A much-debated series of articles in the NEJM in May 2015 labeled the pharmaceutical industry's critics "pharmascolds." Having followed the debate for two decades, I count myself among the scolds. The weight of the evidence overwhelmingly supports the claim that pharmaceutical policy no longer serves the public interest; the central questions now are how this happened and what to do about it<sup>112</sup> »

## CULPABILITÉS DANS LE SCANDALE DU MEDIATOR (FR)

EN : **guiltinesses in the Mediator scandal (FR)**

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

## D'EMBLÉE OU DIFFÉRÉ

EN : **initial or delayed**

EX : « L'antibiothérapie *d'emblée* ou *différée* ne change pas grand chose dans le pronostic des otites moyennes aiguës des enfants »

SOC : Le traitement différé – offert à moins d'enfants – mène à moins de dépenses, d'effets indésirables, de résistance antibiotique et de récurrences<sup>113</sup>

## DÉCÈS SUSPECTS POST VACCINAUX (É.-U.)

EN : **suspicious post vaccination deaths**

DOM : vaccinovigilance; virus du papillome humain; produit biologique

SOC : En 2017 un total de 328 décès possiblement reliés au vaccin anti-VPH avaient été rapportés à la FDA. Si 328 décès ne sont que la pointe de l'iceberg et que le taux réel est de 656 (le double), le signal est important. Si sur 656 décès, seulement 328 (la moitié) sont reliés de façon causale au vaccin, le signal est important.

Il est inquiétant que les autorités, l'establishment vaccinal, l'industrie, les pédiatres et infectiologues, le centre mondial de vigilance de l'Oms, les agences nationales de réglementation, tous ces acteurs semblent ignorer (dans tous les sens du mot) ces chiffres, d'autant plus qu'une mort post vaccinale concerne des fillettes en bonne santé, avec toute une vie devant elles (beaucoup de QUALY perdues), dans des pays riches où le dépistage du cancer du col est pourtant accessible.

Chaque décès suspect aurait dû faire l'objet d'une enquête de vaccinovigilance en bonne et due forme par des experts indépendants, et les résultats partagés avec la communauté internationale en santé publique. Comme on fait pour les décès après un accident en aviation

## DÉCHALLENGE

EN : **dechallenge**

DOM : imputation d'une observation clinique de pharmacovigilance

= arrêt d'un médicament suspect ou sa réduction posologique pour les EIM dose-dépendants ; sauf pour les syndromes de rebond ou de sevrage où c'est la réintroduction du produit suspect qui constitue un déchallenge aux fins de l'analyse de causalité

<sup>111</sup> <http://www.forbes.com/sites/johnlamattina/2012/12/14/marcia-angells-attacks-on-pharma-have-lost-all-credibility/#540b85ac4b95>

<sup>112</sup> Sharon Batt, 2016

<sup>113</sup> BMJ 2009 ; 339 : b2525

## DÉFENSEUR DES DROITS DES PATIENTS

EN : **consumer advocate**

## DEGRÉ D'EFFICACITÉ ET EFFECTIFS REQUIS

EN : **degree of efficacy and sample sizes**

DOM : méthodologie des essais cliniques

SOC : quand un médicament est vraiment très efficace, une expérience de courte durée sur peu de patients suffit souvent à produire une forte preuve :

a) l'effet anti-inflammatoire de la cortisone dans l'arthrite rhumatoïde sévère à la clinique Mayo aux É.-U. fut spectaculaire dès le premier patient ; une douzaine de malades répondeurs traités une semaine menèrent au prix Nobel en 1950

b) un policier de Oxford au R.-U. fut le premier patient à recevoir de la pénicilline et y répondit en 24 heures et mérita un prix Nobel aux trois découvreurs

c) la protection des agrumes contre le scorbut fut découverte par l'écossais James Lind en 1747 par un essai ouvert de seulement 12 marins répartis en 6 groupes et mena à la découverte de la vitamine C en Occident

d) les statisticiens ne furent pas réquisitionnés pour démontrer que les neuroleptiques calmaient les délirants ou que l'insuline sauvait les jeunes diabétiques de type 1

\* Si l'industrie depuis quelques décennies a souvent recours à des essais aussi gigantesques (exposant des dizaines de milliers de participants à des risques inconnus), aussi ruineux (transférant les coûts aux futurs consommateurs) et aussi douteux (la délocalisation en pays en développement minant la crédibilité), c'est que ses nouvelles molécules présentent des balances bénéfice-risque minuscules voire négatives comparativement à l'effet placebo ou aux traitements de référence.

## DÉLOCALISATION DE LA FABRICATION DES MATIÈRES PREMIÈRES *Qualité du produit*

\* À titre d'exemple du risque de cette pratique commerciale qui atteint maintenant des proportions inquiétantes : « Des héparines ont provoqué de nombreux cas d'allergie parfois mortelle en raison d'un contaminant (chondroïtine persulfatée) délibérément ajouté pour 'faire du poids' - à savoir, fausser à la hausse l'activité de ce médicament à visée anticoagulante »<sup>114</sup>

EN : **delocalization of manufacture of raw materials (USA)**; foreign outsourcing of raw materials manufacture  
« 80% of active ingredients are imported », says Commissioner Margaret Hamburg in 2012 (USA)<sup>115</sup> - « U.S. Government Accountability Office (GAO) estimated that in fiscal year 2009, the FDA visited just 11% of the 3,765 foreign factories it is responsible for inspecting — compared to 40% of domestic factories. In 2008, the GAO found that the FDA took 2-5 years to follow up with foreign plants it cited for safety issues — if it followed up at all... In 2008, 30 products made by a single Indian company were banned by the FDA, and a tainted batch of the blood thinner heparin from one of many hundreds of Chinese pharmaceutical plants was linked to 81 U.S. deaths »<sup>116</sup>

## DÉMARCHAGE

EN : **canvassing** ; lobbying

EX : « Canvassing of Gardasil among public health officials – Démarchage du Gardasil auprès des autorités en santé publique »

## DÉMARCHAGE À L'OMS

EN : **lobbying at WHO**

a) Un laboratoire peut exercer des pressions sur l'OMS pour *modifier une DCI*; ainsi le promoteur du Zyban® a fait passer la DCI de *amfébutamone*, trop près structurellement de *amphétamine*, à *bupropione*, ce que la *revue Prescrire* dénonçait en 2002 dans un article intitulé *Amfébutamone devenue discrètement bupropione*<sup>117</sup>

b) Les premiers signalements (au Mexique) d'un nouveau virus grippal A/H1N1 firent croire à une morbidité et une mortalité marquées mais on constata plus tard qu'il ne s'agissait que d'une grippe fort bénigne dont la presse locale ne parlait même pas.

<sup>114</sup> Marc Girard 2011, sur <http://www.rolandsimion.org/spip.php?article205>

<sup>115</sup> <http://www.fda.gov/NewsEvents/Testimony/ucm293842.htm>

<sup>116</sup> [http://www.alternet.org/drugs/153713/do\\_you\\_know\\_where\\_your\\_medicine\\_came\\_from\\_over\\_40\\_of\\_pills\\_made\\_overseas\\_-\\_many\\_in\\_unregulated\\_factories/](http://www.alternet.org/drugs/153713/do_you_know_where_your_medicine_came_from_over_40_of_pills_made_overseas_-_many_in_unregulated_factories/)

<sup>117</sup> Rev Rev Prescrire 2002;22(226):191

On se mit à questionner de plus en plus le rôle de l'OMS, qui avait *changé les règles du jeu* – rien de moins que la définition même d'une pandémie – et on remit alors en question l'indépendance des conseillers de l'OMS. Il apparut que certains d'entre eux avaient des liens d'intérêt avec les entreprises, notamment les fabricants de vaccins et d'inhibiteurs de la neuraminidase. La déclaration d'une pandémie en juin 2010 donna l'élan à une fausse alerte mondialisée et à une production vaccinale massive démontrée plus tard excessive<sup>118</sup>

c) « Après avoir sauvé plusieurs industries en abaissant les normes de la spermatogenèse, la docile OMS a également favorisé l'industrie pharmaceutique en abaissant les normes de la glycémie et de la tension artérielle.<sup>119</sup> »

d) En 2019 le principal financement provient de la fondation Bill et Melinda Gates et non de fonds publics. Quand Gates met les pieds quelque part, la liberté d'expression et la transparence en recherche en sont dangereusement fragilisées (on a pu le voir à la Cochrane avec l'expulsion brutale de Peter Gøtzsche fin 2018 )

### DÉNATURATION DES ESSAIS MÉDICAMENTEUX

EN : **distortion of drug trials**

SOC : par des intérêts particuliers : pour prouver qu'on a raison, pour obtenir des subventions, ou pour promouvoir (contre rémunération) un nouveau médicament

### DÉNI EN VACCINOVIOLANCE

EN : **denial in vaccine safety surveillance / in vaccinovigilance**

SOC : « L'attitude *négationniste* vis-à-vis des accidents de vaccination se trouve justifiée pour ne pas risquer de détourner le public des vaccinations. Certains [pro-vaccins et fabricants] n'hésitent pas à sermonner les journalistes [ et lanceurs d'alerte ] qui font état d'accidents dans leurs journaux : 'En agissant ainsi vous aurez des morts sur la conscience pour avoir dissuadé des personnes de se faire vacciner'<sup>120</sup> » - Cette attitude est notoire quand on rapporte des incidents après immunisation contre les VPH

### DENSITÉ D'INCIDENCE

DOM : épidémiologie; statistique

EN : **incidence density**

= Taux d'incidence exprimé par le nombre de nouveaux cas divisé par le nombre de sujets à risque dans une population donnée, puis divisé par une période de temps standardisée.

Ainsi, si 8 cas surviennent chez 100 personnes au cours de 2 ans, le taux d'incidence est de 4 par 100 personnes-année (8 / 100 sujets = 0,08 ; 0,08 / 2 ans = 0,04 ou 4/100). Cette notation est un double rapport ; il permet de standardiser le taux d'incidence pour faciliter les comparaisons. Quand un événement est rare, les épidémiologistes utilisent souvent comme dénominateur le chiffre de 100 000 personnes-année

EX : la densité d'incidence du cancer selon les pays, par 100 000 personnes-année :

a) Voici pour des pays pauvres : **75,9** nouveaux cas au Malawi, dix fois plus qu'en pays riche, selon Goodman en 2015 – **23,7** en Guinée, **22,4** au Burundi et **21,8** en Zambie selon l'Oms en 2011 -

b) Voilà pour des pays riches : **8** (1/12 500 femmes-année) au Royaume-Uni ; **7** (1/14 286) en Australie selon Helen Lobato; **9,2** (1/10 870 femmes-année) en France en 2012 selon *Réseau Fancim 2013* ; **7,5** aux États-Unis selon Goodman et coll. en 2015 ; **2** en Finlande selon Malila et coll. en 2013; **7,5** (1/13 333 femmes-année) au Canada selon *Cancer Canada 2015*; **6** au Québec selon *Cancer Canada 2015*, un peu moins qu'au Canada

Au Canada selon l'*Agence de santé publique* en 2015, la densité d'incidence normalisée pour l'âge est en *déclin*: de 1972 à 2004 elle est passée de 17,83 à **7,70**; entre 2005 et 2030 elle baisserait de 6,8 à **6,1** par 100 000 par année. Cette chute prédite de 0,7/100 000/femmes-année (ou chute de 1/143 000/an) se traduirait par seulement 1 cancer du col *en moins* par 143 000 femmes-année tout en assumant avec optimisme un dépistage répandu, un vaccin efficace contre 70% des oncogènes, une

<sup>118</sup> Bijl D & Schellekens H. International Journal of Risk and Safety in Medicine 2011 ;23(2) :73

<sup>119</sup> <https://lucperino.com/578/agrave-la-recherche-des-contre-espermatiques.html>

<sup>120</sup> <http://docteurdu16.blogspot.ca/2017/05/cmt-3-est-il-legitime-de-rendre.html>

immunosuppression vaccinale durable et un taux de vaccination de 60%.

Or, il n'a jamais été exclu qu'il ait 1 effet indésirable grave par 143 000 vaccinées ; cet argument pourrait justifier d'informer les fillettes et leurs parents qu'il s'agit d'une *loterie* quand on prédit 1 effet indésirable grave et 1 cancer du col évité par 143 000 vaccinées !

### DÉPENSES EN RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT

DOM : pharmacoéconomie; oncothérapie

EN : **drug development spending**

SOC : L'industrie prétendait en 2017 que **2,7 milliards** \$ US étaient requis pour mettre au point un nouvel anticancéreux. Mais selon une analyse indépendante<sup>121</sup> portant sur 10 produits autorisés entre 2006 et 2015 :

- a) le véritable cout médian est de seulement **648 M\$**
- b) si on accepte d'inclure les couts dits d'opportunité (7% du capital par année), le cout médian monte à 757,4 M \$ US
- c) si on accepte d'inclure les couts dits d'opportunité (9% du capital par année), le cout médian grimpe à 793,6 M \$ US

Le revenu médian empoché dans les 4 ans (médiane) après l'AMM s'élève à **1,658 milliard** \$ US

### DÉPRESCRIPTION

EN : **deprescribing** ; drug discontinuation ; drugectomy<sup>122</sup>

SOC : « Toute bonne ordonnance a une fin. Sachons retirer les médicaments superflus en évitant les traitements *à vie*. Que le prescripteur n'hésite pas aussi à *déprescrire*. Philippe Pinel, grand aliéniste du 18<sup>e</sup> Siècle, ne disait pas autre chose en 1809 : 'Ce n'est pas un art de peu d'importance que de prescrire correctement des médicaments, mais c'est un art d'une bien plus grande difficulté que de savoir quand *les arrêter* ou *ne pas* les prescrire'. Ainsi, la *déprescription* doit être dans l'esprit et les objectifs du médecin dès le moment même de la première ordonnance<sup>123</sup> »

Une étude - du genre que l'on souhaiterait lire plus souvent, mais abhorrée par les promoteurs - révèle qu'après avoir cessé 58% des ordonnances jugées inappropriées chez des gens âgés poly-médicamentés, on a dû reprendre seulement 2% des ordonnances, et 88% des personnes 'sevrées' se sont senties en meilleure santé<sup>124</sup>

Le *savoir-cesser* médicamenteux (*deprescribing know-how*) n'est pas enseigné et peu d'études y sont consacrées ; il fait pourtant partie intégrante d'une bonne formation et notamment en gériatrie.

Les généralistes craignent souvent de cesser une ordonnance irrationnelle – ou qui l'est devenue avec le temps – provenant d'un spécialiste : « Il m'arrive d'écrire : 'Pas de glitazone, merci, l'ordonnance ne sera pas reconduite', quand un spécialiste en prescrit à un de mes patients [diabétiques]<sup>125</sup>»

Les antidépresseurs causent un syndrome de sevrage parfois sévère chez 50% à 75% des patients qui cessent par eux-mêmes ou à la suite d'une 'déprescription' par leur médecin; malheureusement les monographies sont incomplètes ou imprécises sur les modalités d'une déprescription et la surveillance médicale qui s'impose, notamment sur la distinction entre la récurrence des symptômes dépressifs (effet rebond) et le syndrome de sevrage. Les agences, les fabricants et la FMC en psychopharmacologie devraient 'faire leurs devoirs' en cette matière.

### DÉPRESCRIPTION ET REPRÉSAILES

\* Surtout quand un généraliste 'déprescrit' un spécialiste ! Donnons la parole à Christian Lehman : « Il peut être difficile pour un médecin généraliste, s'il est jeune ou s'il n'est pas extrêmement rigoureux, d'arrêter une prescription hospitalière ou celle d'un spécialiste. Des collègues m'ont montré des lettres qu'ils ont reçues de spécialistes parce qu'un médicament dangereux avait été

<sup>121</sup> Prasad & Mailankody. JAMA Intern Med 11.09.2017

[http://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2653012?utm\\_campaign=articlePDF&utm\\_medium=articlePDFlink&utm\\_source=articlePDF&utm\\_content=jamainternmed.2017.3601](http://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2653012?utm_campaign=articlePDF&utm_medium=articlePDFlink&utm_source=articlePDF&utm_content=jamainternmed.2017.3601)

<sup>122</sup> Terme proposé par Edward Napke (CA) qui assimile la pharmacothérapie à une chirurgie chimique

<sup>123</sup> Montastruc JL. BIP31.fr 2012, 19, (1) - Site [www.bip31.fr](http://www.bip31.fr)

<sup>124</sup> Garfinkel D & Mangin D, Arch Int Med 2010;170(18):1648-1654

<sup>125</sup> Philippe Mischo. Prescrire 2011;31(335) :707

arrêté<sup>126</sup> »

\* ce phénomène est courant quand on stoppe une statine, un soi-disant anti-Alzheimer ou un autre produit sans intérêt voire nocif « Il y a des médicaments qui font baisser le cholestérol mais qui n'ont jamais sauvé un patient dans des études sur les critères directs morbidité et mortalité sur le long terme... les anti-Alzheimer est obligé de reconnaître qu'ils ne ralentissent pas l'entrée en établissement, qu'ils n'améliorent pas les possibilités cognitives des patients<sup>127</sup> »

EN : **deprescribing and reprisals**

### DERMATOVIGILANCE

EN : **dermatovigilance ; post-marketing surveillance of cutaneous ADRs**

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

EX :

(a) locales : l'eczéma de contact, l'irritation et la photostimulation -

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

### DÉSAVEU PAR LES AGENCES DE LEURS PROPRES CONSEILLERS

EN : **disavowal by Agencies of its own advisors**

EX: Le Comité européen de pharmacovigilance (PRAC pour *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) de l'EMA recommande en février 2014 la suspension de l'AMM du ranélate de strontium (Protelos de Servier) mais le Comité des médicaments à usage humain (CHMP pour *Committee for Medicinal Products for Human Use*) de l'EMA désavoue le PRAC et maintient le produit sur le marché jusqu'au retrait par le fabricant le 31 août 2017, alors qu'environ 570 000 européennes y ont été exposées

### DÉSIHINIBITION MODERNISATRICE

EN : **modernizing dishibition**

SOC : « Le processus par lequel l'ensemble des acteurs devient incapable d'anticiper les risques des nouvelles techniques, n'en voyant plus que les avantages, est ce que J-B Fressoz<sup>128</sup> appelle la *désinhibition modernisatrice*. L'émanation suprême de la technique est l'*innovation*, qui bénéficie d'un statut particulier...

On le voit, par exemple, dans les procédures spécifiques, les *procédures accélérées de mise sur le marché de certains médicaments et vaccins*. L'innovation se caractérise par l'enthousiasme qu'elle provoque chez les *technolâtres* mais surtout par le fait qu'elle est réputée, par définition, devoir être diffusée de manière urgente et, donc, ne pouvoir être ni régulée ni mise en concurrence avec des options alternatives<sup>129</sup> »

NOTE : Fressoz parle d'innovation *pharmaceutique* et non d'innovation *thérapeutique*

### DÉSINFORMATION MÉDICALE

SOC : Ce problème affecte surtout la pharmacothérapie, notamment dans l'utilisation des nouveaux produits

EN : **medical misinformation**

« Most physicians and other healthcare professionals are unaware of the pervasiveness of poor quality clinical evidence that contributes considerably to overuse, underuse, avoidable adverse events, missed opportunities for right care and wasted healthcare resources. The *Medical Misinformation Mess* comprises 4 key problems :

- a) Much published medical research is not reliable or is of uncertain reliability, offers no benefit to patients, or is not useful to decision makers
- b) Most healthcare professionals are not aware of this problem
- c) They also lack the skills necessary to evaluate the reliability and usefulness of medical evidence
- d) Patients and families frequently lack relevant, accurate medical evidence and skilled guidance at the time of medical decision-

<sup>126</sup> <https://www.mediapart.fr/journal/france/311210/apres-le-mediator-le-scandale-venir-est-celui-des-traitements-anti-alzheimer>

<sup>127</sup> Ibidem

<sup>128</sup> L'Apocalypse joyeuse, 2012

<sup>129</sup> <http://docteurdu16.blogspot.ca/2017/05/cmt-3-est-il-legitime-de-rendre.html>

making<sup>130</sup> »

### DÉTOURNEMENT DE L'USAGE

SENS 1. De la médecine factuelle

« Ce n'est pas le principe et les règles basiques de la médecine factuelle qui sont contestés, c'est leur détournement systématique à des fins commerciales ou politico-administratives ; comme le montrent parfaitement les controverses à propos des statines et des vaccins<sup>131</sup> »

SENS 2. De médicaments

NOTE : forme de mésusage

EN : **diversion of use**

### DEUX POIDS, DEUX MESURES

EN : **double standards**

DOM : présentation des résultats ; essai clinique

SOC : Quand des événements *indésirables* suspectés d'être médicamenteux (alias EIM) sont observés pour la première fois par des soignants, on les nomme *signaux*, le fabricant les répudie même quand l'imputabilité est forte. Quand ils sont observés dans des essais cliniques, on les minimise en les formatant en termes de risque *absolu*.

Pourtant, quand des événements *désirables* sont observés durant un essai clinique, le fabricant conclut à la causalité et tente de faire partager cette confiance par les autorités de réglementation, les revues savantes et les prescripteurs. On présente seulement le risque *relatif*, ce qui magnifie le bénéfice.

Ensuite on met en corrélation les deux risques sans avertir le lecteur de ce tour de passe passe. On écrira ainsi que le produit augmente la guérison de 100% (risque relatif de 2) quand le taux passe de 1% à 2%, pour un NNT de 100 patients ; et que l'effet indésirable apparaît chez seulement 1% des patients (risque absolu de 0,01), une comparaison invalide car le NNH est lui aussi de 100 patients.

Le risque relatif en attitude *explicative* (validité interne ; *proof of concept*) est approprié, mais il est mensonger et trompeur en attitude *pragmatique* (validité externe) où ce qui compte c'est l'ampleur du bénéfice ou des méfaits (en risque absolu). On doit aussi pendre en compte les contraintes, et les dépenses directes et indirectes, personnelles et collectives. Les essais cliniques pivots de phase III sont à visée pragmatique, c'est l'utilité de l'intervention qui doit intéresser les preneurs de décision en clinique et en santé publique.

### DEUX POIDS, DEUX MESURES

EN : **double standards**

EX :

a) Allaitement : « Dans les pays pauvres l'allaitement artificiel multiplie par 6 le risque de décès des nourrissons ! En Occident, le nombre d'hospitalisations pour diarrhées, infections respiratoires et ORL a été multiplié par 4. Pour la mort subite du nourrisson, le coefficient multiplicateur est de 1,6 ! De l'autre côté, un médicament qui démontre une diminution de risque de 30 % [RRR de 1,3] est accueilli avec enthousiasme par la communauté médicale<sup>132</sup>. »

b) On formate un succès médicamenteux en réduction du risque relatif, par exemple de 50%, sans présenter le maigre bénéfice en termes absolus de 2 sur 100 personnes traitées. Et inversement les effets indésirables observés dans la même étude sont formatés en augmentation du risque absolu, par exemple de 2 par 100 personnes traitées, sans mentionner le doublement du risque. En opposant un bienfait de 50% à un méfait de 2%, le clinicien pressé s'y voit que du feu.

### DÉVELOPPEUR DE MÉDICAMENTS

EN : **drug / medicine developer**

= entreprise dite *novatrice* qui met au point des produits pharmaceutiques brevetables

<sup>130</sup> Ioannidis JPA et al. Eur J Clin Inv 28.09.2017 – <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/eci.12834/full>

<sup>131</sup> <http://michel.delorgeril.info> Le naufrage de la médecine scientifique

<sup>132</sup> Luc Perino, Médecine 2014 ; 10(1) : 1

SOC : ces nouveautés brevetables ne sont pas tenues, dans la réglementation actuelle qui les autorise, de représenter un progrès thérapeutique tangible en termes d'*accessibilité*, d'*effectivité*, d'*efficience* et d'*équité*

### DÉVOIEMENT DE LA MÉDECINE FACTUELLE

EN : **evidence based medicine corruption**

\* Un éditorial cuisant dans le BMJ dénonce les biais systématiques, le gaspillage, l'erreur et la fraude dans la recherche clinique à visée pragmatique, orientée vers les soins et la prise de décisions de soins<sup>133</sup>. Après avoir passé en revue les principaux problèmes résultant du dévoiement de la médecine factuelle, il est proposé un manifeste destiné à les corriger<sup>134</sup>.

### DIRECTIVES CLINIQUES CONFLICTUELLES

SOC : Les experts qui rédigent des guides de pratique clinique concernant des médicaments ordonnancés brevetés sont en majorité des leaders d'opinion (KOL pour key opinion leader) sponsorisés. Ils peuvent être nommés par des agences gouvernementales ou para-gouvernementales, par des associations professionnelles ou scientifiques, des associations de patients atteints d'une maladie, des fondations centrées sur une maladie ou sur un organe. Mais ces experts et ceux qui les nomment sont trop souvent soutenus financièrement par les fabricants des médicaments dont ils discutent des indications.

Parmi les plus complices de l'industrie sont les associations de professionnels (*American Society of Psychiatry* à titre d'exemple), les comités de normalisation (e.g. DSM IV et bientôt DSM V en psychiatrie; ceux qui déterminent des seuils diagnostiques et des niveaux cibles du cholestérol, de l'Hb1Ac, de la TA, de la densité osseuse, du PSA, de l'humeur...), les conseils consultatifs internationaux (e.g. le SAGE auprès de l'OMS à propos de l'épidémie A/H1N1 renommée pandémie pour l'occasion), tandis que les associations professionnelles et scientifiques en oncologie, diabétologie et cardiologie ne traînent pas loin derrière. En cardiologie ce sont 56% des panélistes qui sont en COI<sup>135</sup> et plus souvent le président du comité a des liens d'intérêt.

En préventologie pharmacologique chez les bien portants, la majorité des sont biaisées en faveur de l'approche médicamenteuse malgré des NNT trop élevés et l'absence de prise en compte des EIM et des coûts, sans compter que les cibles des critères d'évaluation des facteurs de risque sont trop basses. En oncothérapie palliative de dernier recours, les critères de substitution sont souvent invalides et les EIM et les coûts n'entrent pas dans la balance.

EN : **conflicted clinical guidelines**

SOC : « 47 drugs initially approved by the FDA between 2011 and 2015 for adult hematologic or solid cancers were examined. These 47 drugs were authorized for 69 FDA approved indications, whereas the (sponsored) *National Comprehensive Cancer Network* recommended these drugs for 113 indications<sup>136</sup> »

« Psychiatry is a textbook case. Having been trained in internal medicine, I find it incredible and am incredulous that diseases are decided by vote! Imagine a group of folks sitting down and defining iron deficiency anemia to no longer be a disease. Or defining the anemia to be below a hematocrit of 40 rather than 35 so that more iron can be prescribed. I think the issue is that the medical model (including psychopharmacology) does not work well for psychiatry<sup>137</sup> »

### DIRECTIVES FRELATÉES

SYN : directives dopées

DOM : pharma-co-dépendance ; FMC

EN : **tainted / drug addled guidelines**

« Doctors are at risk of inappropriate use of prescription drugs because the pharmaceutical industry has inserted itself into the guideline process? Say it ain't so. I hate to say it, but this is hardly front-page news. We have known about *tainted* and *drug-addled* drug-prescribing guidelines for years. Some of us have even written books on this and other tactics.

The pharmaceutical industry's many-tentacled minions have been able to insert themselves into almost every corner of medicine. If the minister thinks the opioid guidelines are tainted, she should try taking a look at the diabetes or osteoporosis guidelines around the world, so steeped are they in the tincture of pharmaceutical funding it takes dozens of pages to list the

<sup>133</sup> BMJ 2017;357:j2973 - doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.j2973>

<sup>134</sup> <http://evidencelive.org/manifesto/>

<sup>135</sup> Mendelson et al. *Arch Intern Med* 2011 ; 171 (6)

<sup>136</sup> Wagner et al. *BMJ* 2018; 360: k668

<sup>137</sup> Barton Cobert, 2010, communication

contributors and their many conflicts of interest with pharmaceutical manufacturers...

We need clean, clear health information as urgently as we need clean, clear water. Allowing the drug companies to “educate” doctors on prescribing continues to *befoul prescribing and sicken the population*<sup>138</sup> »

#### **DOPAGE DE PRODUIT DIT NATUREL PAR UN MÉDICAMENT**

DOM : qualité de fabrication

EN : **drug tainting of so-called natural product**

\* Problème qui survient en particulier dans les produits dits naturels provenant surtout du tiers monde ou achetés par internet...

#### **DOSSIERS D’AMM DE LA FDA**

En : **FDA approval packages**

DOM : réglementation ; monographie / RCT ; AMM

SOC : Une des meilleures sources d’information sur l’évaluation clinique et les essais pivots soumis pour l’enregistrement. Il suffit de consulter : <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/> - Quand un médecin prescrit pour la première fois un nouveau produit autorisé aux É.-U., il devrait d’abord consulter ce site, faute de quoi il pourrait bien ‘ne pas savoir vraiment’ ce qu’il prescrit.

**EB : reforms needed in health policy**

#### **ÉCOPHARMACOLOGIE**

EN : **ecopharmacology**

= effets indésirables des médicaments sur la nature, quand ils se retrouvent dans les eaux qui drainent les urines des animaux et des humains qui en consomment ou les usines de fabrication.

EX : Les paysans aux Indes et au Pakistan administrent du diclofénac (Voltaren) à leurs vaches fébriles ou boîteuses. On ne mange pas les vaches car elles sont sacrées, on laisse les vautours les dévorer quand elles sont mortes. Quand trois espèces de vautours disparurent fin 1990, on découvrit en 2003 qu’ils mouraient d’insuffisance rénale due au Voltaren résiduel des carcasses bovines. Chiens errants et rats prirent le relais et se mirent à proliférer, avec le risque de transmission de la rage et de la peste bubonique. D’où la phrase ‘Qui sème le diclofénac récolte la peste...’<sup>139</sup>

#### **EFFECTIVITÉ**

EN : **effectiveness**

DES: qualité d’un bénéfice évalué lors de l’analyse *pragmatique* d’un essai clinique; c’est l’importance du bénéfice escompté sur le terrain chez des patients qui seraient semblables aux participants de l’essai, exposés aux mêmes conditions expérimentales et aux mêmes comparateurs.

SOC : Comme la sélection des participants inclut le plus souvent des patients plus enclins à bien répondre au produit testé ou moins enclins à en subir des effets indésirables, et étant donné que les conditions expérimentales et la comparaison sont souvent plus favorables à une bonne réponse, on peut raisonnablement préjuger que le bénéfice sera moindre en pratique courante, ce qui justifie l’affirmation que les  $NNT_{clin}$  sont plus élevés que les  $NNT_{exp}$  rapportés dans les essais cliniques contrôlés

#### **EFFET DE GLISSADE**

DOM : méthodologie des essais cliniques

« Un phénomène rare a été décrit : l’effet de glissade (bio-creep). Faire des essais de non-infériorité comparant des médicaments parfois déjà non-inférieurs fait courir le risque d’avoir des médicaments inefficaces. Le choix du comparateur (et de sa dose) sont difficiles. Ensuite faire des essais de non-infériorité avec un comparateur qui a déjà été évalué par des essais de non-infériorité peut conduire à développer des médicaments inefficaces, par effet dit de glissade<sup>140</sup> »

EN : **biocreep**

---

<sup>138</sup> Alan Cassels. Globe & Mail (CA) 23.5.2017

<sup>139</sup> Mikael Borch-Jacobsen, page 126

<sup>140</sup> <https://www.redactionmedicale.fr/2019/03/le-bras-armé-de-lindustrie-new-england-journal-of-medicine.html>

### EFFET INDÉSIRABLE MÉDICAMENTEUX ; EIM

EN : **adverse drug reaction; ADR**

= événement indésirable *souçonné* d'être médicamenteux

NOTE : distinguer de l'*événement indésirable médicamenteux* (ÉIM) où aucun lien de causalité n'est soupçonné sauf que l'exposition au produit a coïncidé avec ou précédé la survenue de l'événement. Dès qu'il y a présomption de causalité, un *événement* indésirable devient un *effet* indésirable. Si un suivi et des examens complémentaires disculpent le produit, il redevient un simple événement indésirable.

SOC : Dans l'intérêt du soigné, le soignant notera l'EIM dans le dossier si l'EIM est sévère et pourrait se reproduire à la réintroduction du produit suspect. Dans l'intérêt des connaissances en pharmacothérapie, le soignant signalera un EIM inattendu et grave à un centre de pharmacovigilance.

### EFFET INDÉSIRABLE MÉDICAMENTEUX IMPUTABLE

SYN : EIM attribuable

EN : **attributed**<sup>141</sup> **ADR**

= Le qualificatif réfère à différents niveaux de confiance dans un lien de causalité entre un produit suspect et un événement indésirable :

- a) En matière pénale (criminelle) on exige souvent 99,9% ou 999/1000 et plus de la part des experts consultés
- b) En pratique clinique, on prend souvent une décision, comme cesser le produit, quand la confiance dépasse 95% ou 19/20 (*definite for clinicians ; vraisemblable*),
- b) Lors de recours civil, une confiance de > 50% (*probable*) mais < 95% est souvent considérée suffisante (*more likely than not*) ; en clinique ce niveau de confiance est fréquent
- c) Une confiance de > 0% mais < 50% (*possible ; unlikely*) signifie qu'il existe un faible doute mais que la causalité ne peut être écartée

### EFFET INDÉSIRABLE PRÉVISIBLE

EN : **predictable adverse reaction**

= résultant d'une exagération de l'effet pharmacologique désiré, ou d'un effet pharmacologique dit latéral (*side effect*) non recherché, et dose dépendant

### EFFETS INDÉSIRABLES SOUS-REPRÉSENTÉS

DOM : littérature médicale

EN : **adverse reactions under-reported**

« In 1979, Laganière and Biron surveyed 23 papers on ADRs and discussed their shortcomings; Venulet et al. did likewise with a series of 5737 articles from 80 countries published between 1972 and 1979. Others have pointed to problems with the reporting of harms in clinical trials and the need for systematic reviews. However, none of these studies has highlighted anecdotal reports in journals.<sup>142</sup> »

SOC : cette faute est l'image en miroir de la *conflation* et source de tromperie dans la *médecine factuelle* que lisent les prescripteurs. Les revues savantes n'encouragent pas la publication d'observations cliniques d'EIM (*ADR case reporting*), les responsables de FMC n'instruisent pas les praticiens à cet égard, et les agences ne publient pas les notifications à haute valeur de signalement qu'ils reçoivent.

### EFFICIENCE

DOM : pharmacoéconomie

EN : **efficiency**

SYN : rendement

EN : **academic partnerships**

---

<sup>141</sup> Aronson & Ferner, Drug Safety 2005 ; 28(10) : 851

<sup>142</sup> Jeffrey Aronson, 2012, in Stephens' Detection and Evaluation of Adverse Drug Reactions: Principles and Practice, Sixth Edition, pp. 699-708

« Too many medical schools have struck a Faustian bargain – a Deal with the Devil - with pharmaceutical companies<sup>143</sup> » -  
« Leaders in many American medical centers (AMC) received substantial annual compensation for serving on the boards of pharmaceutical companies. Regardless of the form and amount of the compensation; whether it is retained by the individual AMC leader or donated to the AMC or to charity; whether it is fully disclosed...

And no matter what the good intentions of the leaders might have been in accepting an affiliation with a pharmaceutical company, *such ties are a real* (never a 'potential') COI and should be totally eliminated<sup>144</sup> » says a former Editor-in-chief of the *New England* « Governments and academics have colluded with industry to hide information critical to our patients<sup>145</sup>»

« In Montreal in May 2016, a Professor in the departments of Pediatrics and Epidemiology, Biostatistics and Occupational Health at McGill University's Faculty of Medicine was officially announced as the inaugural Albert Boehringer (1<sup>st</sup>) Chair in Pharmacoepidemiology. Bridging the disciplines of pharmacology and epidemiology, pharmacoepidemiology examines the use and effect of drugs to assess their overall benefits, as well as possible adverse effects, for defined populations...

Albert Boehringer founded Boehringer Ingelheim or BI in 1885 (makers of Micardis™ ; Spiriva™ ; Pradaxa™ ; Tradjenta™). The President and CEO of BI in Canada said the company was honoured to partner with McGill University to further the development of the field of pharmacoepidemiology and to provide an opportunity for scientists to pursue advanced education in this increasingly important field of study...

This partnership furthers BI commitment of supporting scientific excellence in research with the goal of creating leading medication to address areas of unmet need »<sup>146</sup> - Micardis™ (tolmesartan) is only a me-too sartan without therapeutic progress, Spiriva™ (tiotropium) is only a me-too anticholinergic bronchodilator without therapeutic advantage...

« Side effects from the company's blood thinner Pradaxa™ led to thousands of lawsuits and millions of dollars in settlements, and its Type 2 diabetes drug Tradjenta™ [linagliptine, black listed by *Prescrire*<sup>147</sup>] could follow a similar path. Complications with Pradaxa™ have prompted thousands of lawsuits alleging Boehringer failed to properly warn consumers about the drug's potential health risks, resulting in a settlement for hundreds of millions of dollars [and no longer a first choice]...

The lawsuits in USA grew to more than 4,000 by 2014, and Boehringer settled many of the Pradaxa™ lawsuits for \$650 million that year ... In addition to legal problems over complications with its drugs, Boehringer also has had issues with safety in drug studies and quality control at its production facilities. Most recently, an article published in the German newspaper *Der Spiegel* revealed that the company may have been involved in controversial drug trials in the 1980s »<sup>148</sup>

#### EN : academic physicians' missions

= patient care; initial and continuing education; research; expertise

« When generously sponsored by private funds, academic physicians run the risk of : (a) over-prescribing the sponsor's products (care), (b) promoting them during CME events (education), (c) testing them in sponsor-controlled trials (research) and (d) recommending them through clinical practice guidelines (expertise)

#### EN : adaptive pathways / licensing=

= a pernicious process used to justify accelerated approvals by unacceptable lowering of requirements

« The adaptive pathways model would skip several steps designed to protect patients from unsafe and ineffective drugs, allowing new drugs for "unmet medical needs" to be launched on the market faster, on the basis of fewer data. European regulators are under pressure from the drug industry to accelerate approval of new drugs...

One proposed mechanism, adaptive pathways, relies on preliminary clinical data, surrogate outcomes, and observational studies—all of which risk reaching incorrect conclusions about the benefit-harm balance of new drugs. Early approval assumes that reliable new data on benefits and harms will ensue rapidly once a drug comes to market and that early widespread use can

<sup>143</sup> Marcia Angell. Quoted by Duff Wilson, *New York Times* 3.3.2009

<sup>144</sup> Arnold Relman. *JAMA* 2014; 312(5):558 - doi:10.1001/jama.2014.7569

<sup>145</sup> Aubrey Blumsohn. *BMJ* 2006; 333: 1121

<sup>146</sup> <http://publications.mcgill.ca/medenews/2016/05/26/mcgill-university-installs-inaugural-chair-in-pharmacoepidemiology/>

<sup>147</sup> <http://www.prescrire.org/fr/3/31/47988/0/NewsDetails.aspx>

<sup>148</sup> <https://www.drugwatch.com/manufacture/boehringer-ingelheim/>

be reversed, but the evidence does not support these assumptions...

The EMA's new report (2016) on its adaptive pathways pilot is disappointing and leaves important questions unanswered. A transparent and inclusive discussion about the wisdom of adaptive pathways is urgently needed »<sup>149</sup>

**EN : adaptive pathways proposal at EMA is criticised (EU)**

« A prominent group of nine leading professors and scientists have written a strongly worded letter to the *European Medicines Agency* raising serious concerns over the ongoing 'Adaptive Pathways' pilot project. The pilot, due to be evaluated by June 2016, seeks to accelerate market access for new medicines. The letter questions the assumptions underpinning the proposal with relevant evidence, and suggests changes and modifications to the pilot project.

Dear Prof. Rasi and Dr. Eichler,

Thank you for developing the idea of adaptive pathways. We think that it is an idea with great potential benefit for society. It is no coincidence that you developed the idea, given the pivotal role your Agency has played in promoting transparency and the potential benefits of data access.

We had a look at some of the assumptions your proposal is based on. This is the list which we came up with:

1. New drugs & biologics are more effective and safer than existing ones (and "new" and "innovative" are synonymous).  
2. Current mechanisms for market and post market regulation stifle innovation and delay market entry of innovative new drugs. This is bad for all parties.

3. Early market entry (whether with rapid procedures or with the proposed adaptive pathways - like routes) is beneficial to society.

4. Reversibility: patients who have been on new fast drug X are going to be happy to switch back to old drug Y if drug X fails regulatory or post-market hurdles and physicians act on post-marketing warnings on harms and restrictions of use.

5. Surrogate outcomes (for which there is no evidence of a direct link to the clinical outcome of interest) are acceptable.

6. Current or proposed mechanisms for market and post market regulation are effective in changing, reversing or limiting initial bad decisions.

7. "Something is better than nothing" is an acceptable principle.

8. Our information systems can support the adaptive pathways process with unbiased (or minimally biased) up to date information such as observational data. The evidence on which these assumptions is based does not seem very convincing to us (Annex A) and there seems to be a lot of uncertainty in their potential operational application. We therefore eagerly await publication of all the documents relating to your adaptive pilot. As drugs are such an important potentially beneficial element of health care, we suggest a few changes and slight modifications to your concept. Most of these ideas come from the highly successful orphan disease area:

1. Drugs to be submitted to the adaptive pathway must be selected on clear and shared criteria based on the impact of the target disease or health problem.

2. An assessment schedule based on the Target Product Profile approach must be publicly agreed.

3. Scientific terms should be used correctly, as there is potential for misinterpretation. The term "real world evidence" is a euphemism for observational evidence as it comes from observations which always precede experiment and production of empirical evidence.

4. Before the use of an adaptive pathway leads to authorisation, any subsequent plan to generate evidence must be agreed and legally binding on all parties, following an agreed protocol. This is because of the need to ensure accountability for the considerable sums of public money which have been invested and will be invested in the process and because of the role that patients will play in the emergence of evidence on drugs that are still being evaluated.

This is a form of co-development with great potential benefits, there is a need for communication of the uncertainty involved to

---

<sup>149</sup> Davis et al. <http://www.bmj.com/content/354/bmj.i4437.full?ijkey=u9prq012WyEvAfa&keytype=ref>

those who will be receiving the treatment, who occupy an intermediary position between patients and research subjects. Any misunderstanding may reduce the accruing of potential benefits from your initiative.

5. Any adaptive pathways registration should have an initial roll-out plan clearly describing the potential beneficiary population(s) and the factual information on the uncertainty of the pathway to be conveyed to users.

6. In keeping with the high traditions of EMA, we expect all documents relating to adaptive pathways to be made public expeditiously. This is because your initiative is so far mostly based on interpretation of current problems and their proposed solutions.

We hope that HTA bodies will take notice of the potential benefits of your initiative and set, where possible, appropriate reimbursement commensurate with the quantity and quality of evidence produced. Likewise, we expect that the EMA will duly inform the public of how it has applied sanctions to companies who have failed to comply with post-marketing requirements.

We also hope that the results of your potentially beneficial initiative will be made public, like all science is. We look forward to your reply. With best wishes (in alphabetical order),

Silvio Garattini, Director IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri (IT)

Peter C. Gøtzsche, Professor, Director, Nordic Cochrane Centre, Copenhagen (DK)

Tom Jefferson, Honorary Research Fellow, Centre for Evidence Based Medicine, Oxford (UK)

Joan-Ramon Laporte, Director, Fundació Institut Català de Farmacologia (ES)

Joel Lexchin MD, Professor, School of Health Policy and Management, York University Toronto (CA)

Donald W. Light, Visiting Professor, University of Cambridge (UK)

Martin McKee, Professor of European Public Health, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London (UK)

Jean-Louis Montastruc, Professor of Medical Pharmacology, Member of the French National Academy of Medicine, University of Toulouse (FR)

Richard Thompson, Immediate Past President, Royal College of Physicians, London (UK) »<sup>150</sup>

EN : **Kiwi model of public drug plan**

“The only way to bring down the cost of medicine is for the [US] government to negotiate with the pharmaceutical industry as almost every other country does. In those countries, access to both medicine and health care is viewed as a human right<sup>151</sup>”

## ENQUÊTE DE PHARMACOVIGILANCE

EN : **drug safety investigation**

SOC : Après ‘mort d’homme’ suspectée d’être médicamenteuse et préalablement mal documentée, une enquête de pharmacovigilance s’impose, tout comme on le fait en aviation après un crash fatal, en police judiciaire après une mort suspecte, après un accident mortel. De même lorsqu’une ou une série de notifications ont une grande valeur de signalement et qu’une forte imputabilité remettrait en question la balance bénéfico-risque d’un produit et mènerait à la prise de mesures réglementaires pour minimiser les risques.

Les victimes d’EIM reliées en réseau sociaux auraient avantage à connaître les principaux critères d’imputabilité.

**ENQUÊTES MÉDICALES & ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS : De l’erreur involontaire à l’art de la fraude.** Alexis Clapin. Paris : Désiris ; 2018

**ENQUÊTES MÉDICALES ET ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS : De l’erreur involontaire à la fraude.**

Alexis Clapin. Paris : Désiris ; 2018 - *Livre recommandé*

« Comment déceler/créer une étude biaisée ? Patients traités avec des médicaments qui ne leur étaient pas officiellement destinés, effets indésirables très vite suspectés, voire connus à l’avance, doute sur la responsabilité du médicament ou démonstration publique de celle-ci, menaces ou attaques contre les lanceurs d’alerte, et enfin mensonges, incompétence ou corruption pour cacher ou enterrer ces “affaires”...

<sup>150</sup> <http://epha.org/a/6525>, consulté le 25.5.2016

<sup>151</sup> Helen Redmond. <http://dandelionsalad.wordpress.com/2009/08/15/the-art-of-the-drug-deal-by-helen-redmond/>

Voilà les scandales médicaux auxquels on a presque fini par s'habituer. Ils ne sont pourtant que la partie émergée d'un système d'enquêtes et d'évaluation des médicaments où l'intérêt des malades paraît pour le moins secondaire. Cet ouvrage analyse ce système et met au grand jour la face cachée des enquêtes et des évaluations dont l'objectif relève avant tout du marketing : il s'agit bien, d'abord, de promouvoir un produit ...

Et tous les moyens sont bons pour "démontrer" qu'un produit est efficace ou bien toléré. De l'erreur involontaire, peut-être même inévitable, à l'art de la fraude consciente, voici décrypté comment on peut, de manière plus ou moins subtile, fausser les résultats des études afin de favoriser la mise en vente d'un médicament ...

Vingt ans dans l'industrie pharmaceutique a permis de découvrir les multiples manières de fausser les résultats des évaluations des médicaments pour les faire apparaître mieux tolérés ou, surtout, plus efficaces qu'ils ne le sont en réalité. Au-delà de cette analyse critique l'auteur propose des solutions simples pour éviter que des médicaments inefficaces soient mis sur le marché - solutions qui, malheureusement, ne semblent pas près d'être acceptées.<sup>152</sup>»

NOTE : ce livre concerne la méthodologie de la recherche clinique mais le comportement des sponsors et de leurs collaborateurs cliniques relève de la pharmacologie sociale

#### **ENRICHISSEMENT DE LA POPULATION INCLUSE** *Essais cliniques – Mesure de contrôle – Validité interne*

NDT : on doit l'expression à Alexis Clapin<sup>153</sup> et à la FDA<sup>154</sup> (*enrichment*)

= Consiste à choisir dans la population qui sera incluse, avant d'être assignée aux groupes de comparaison, les patients les plus prédisposés à bien répondre au produit testé. Cette sélection augmentera les chances de démontrer un effet bénéfique, et donc la validité interne (à visée explicative<sup>155</sup>). Mais cela se fait au dépens de la pertinence, alias validité externe (à visée pragmatique).

En plus de choisir une population homogène (âge, sexe, sévérité, co-morbidité, antécédents...), on utilise souvent une période de qualification (*run-in period*) pour se débarrasser des placebo-répondeurs, des peu observants et des intolérants, une façon illégitime de piper les dés quand l'essai est à visée pragmatique, bien que permise dans une analyse 'explicative'. Celle-ci cherche seulement à déterminer si le produit testé est bien le responsable de la supériorité statistique (*per protocole*) observée pour le critère d'évaluation principal, ce qui oblige à la comparabilité des groupes assignés, des mesures et des conditions expérimentales, et à une observance réussie.

SOC : Le hic c'est que les promoteurs discutent rarement de l'affaiblissement de la pertinence et donc de la validité externe, lorsqu'il concluent que leur produit est efficace alors qu'il sera utilisé chez des patients fort différents ; la population expérimentale différera substantiellement de celle rejointe après commercialisation. Ce mélange épistémologique des genres constitue une tricherie trop répandue, et tolérée par les autorités de tutelle qui vont même jusqu'à aider les firmes dans cette stratégie d'homologation<sup>156</sup>.

EN : **enrichment of the selected population**

#### **ENSEIGNEMENT DE LA PHARMA-CO-INDÉPENDANCE**

DOM : éthique et déontologie médicales

\* C'est comme l'enseignement de la bioéthique en formation initiale : l'influence sera minime quand les enseignants sont eux mêmes membres de comités d'éthique de la recherche qui laissent passer comme dans un tamis les protocoles d'essais à visée mercantile dont les montants promis aux investigateurs, les faiblesses méthodologiques et les vrais objectifs ne sont pas révélés dans le consentement dit éclairé et exigé pour la forme, des patients participants. Les lanceurs d'alerte influents ne sont pas des bioéthiciens professionnels et on ne les invite pas à participer aux séances de FMC sponsorisées

EN : **teaching pharma-co-independence**

SOC : « It seems duplicit to criticize students for receiving gifts when they see their mentors giving lectures, doing research, and

<sup>152</sup> <https://www.decitre.fr/livres/enquetes-medicales-evaluation-des-medicaments-9782364031562.html> - resume

<sup>153</sup> Alexis Clapin. *Enquêtes médicales & évaluation des médicaments*. Paris : Désiris ; 2018, page 128

<sup>154</sup> FDA, Draft Guidance, 2012, Enrichment Strategies for Clinical Trials

<sup>155</sup> Selon le terme de Daniel Schwartz

<sup>156</sup> Clapin, page 129

travelling using pharmaceutical money<sup>157</sup> ... I doubt students will stop accepting gifts, or denying that gifts will influence them, unless physician role models change their own behaviors<sup>158</sup> »

### ENSEIGNEMENT DE LA PHARMACOLOGIE (QC)

QC : La *Fédération des médecins résidents du Québec* déposait le 11.2.2005<sup>159</sup> un Mémoire à la *Commission des affaires sociales* dans le cadre de l'étude de *La Politique du Médicament*. D'excellentes recommandations s'y trouvent, dont le regret de ne pas recevoir une formation suffisante sur le médicament : « La Fédération croit essentiel d'améliorer les connaissances pharmacologiques des médecins » ... « La Fédération soutient que l'utilisation optimale des médicaments passe d'abord par des médecins bien formés et bien informés ».

Deux fois *Bravo* pour la prise de conscience. Mais a-t-on réfléchi aux raisons pour lesquelles ils étaient mal formés et mal informés ? Apparemment pas. Car la Fédération proposait alors de :

- a) « Créer un Fonds, financé en partie par l'industrie pharmaceutique (sic) mais indépendant de celle-ci (sic) dans sa gestion, destiné à *financer la formation* médicale » ;
- b) « Maintenir la contribution de l'industrie sur le plan de la *formation* » ;
- c) « Sensibiliser la population à l'importance de l'*observance* du traitement médicamenteux ... pour aider la santé *économique* (sic) du Québec » ;
- d) « Accepter que les compagnies pharmaceutiques remettent des *échantillons* aux médecins ».

SOC : Plusieurs fois « sic » car les firmes tiennent le même discours. On oublie que l'*observance* est prioritaire pour le marketing de ces ordonnances souvent « à vie » dont la pertinence est souvent douteuse, et que stimuler notre *économie* de cette façon constitue un troublant mélange des genres. On oublie que des *échantillons* ont contribué aux coûts et aux accidents thérapeutiques de nouveautés dont on aurait pu se passer, il suffit de rappeler toutes ces mises en garde majeures, toutes ces suspensions, toutes ces indications retirées, tous ces retraits du marché qui surviennent année après année, à la suite d'incidents graves et certains fatals.

On oublie que les vraies innovations n'ont besoin ni d'un tsunami promotionnel trompeur voire infantilisant, ni d'une FMC orchestrée en douce, ni d'une promotion publique insidieuse, ni de giga-essais à si précieuse signification statistique cliniquement insignifiante, ni de cachoteries voire de mensonges auprès des autorités de réglementation, ni de comptes-rendus d'essais défectueux rédigés en sous-main pour les revues prestigieuses, ni de programmes d'accompagnement pour fidéliser à une marque. Ni enfin de visiteurs médicaux dont le discours sur la sécurité s'avère inadéquat dans 98,3% de leurs présentations<sup>160</sup>.

\* Depuis 2015 il n'y a même plus de département de pharmacologie distinct dans la faculté de médecine de l'Université de Montréal. En France le prof Giroud déplore en 2017 qu'il n'y ait que 64 heures de formation pharmacologique de base dans l'ensemble du cursus.

EN : **teaching pharmacology**

### ENSEIGNEMENT DE LA PHARMACOTHÉRAPIE

EN : **teaching of pharmacotherapy**

SOC : « Il faut que les facultés de médecine placent délibérément l'enseignement de la pharmaco-thérapie au cœur des 2 et 3<sup>e</sup> cycles des études... l'acquisition d'une réelle compétence est à ce prix... et cette formation pratique doit être évaluée par des examens exigeants de compétence ... et la délivrance d'un permis de prescrire personnalisé<sup>161</sup> »

« La formation de base des médecins en pharmacothérapie est de seulement 64 heures sur l'ensemble du cursus en France<sup>162</sup> »

\* En aviation commerciale civile on exige la réussite des examens théoriques avant de piloter accompagné et la réussite du

---

<sup>157</sup> Eisman M. JAMA 2006 ; 295(3) : 281

<sup>158</sup> Sierles FS. JAMA 2006 ; 295(3) : 281

<sup>159</sup> www.fmrq.qc.ca

<sup>160</sup> Mintzes et al. J Gen Intern Med 2013 ; 8(10): 1368-75

<sup>161</sup> Patrice Queneau, Médecine 2015 ; 11(3) : 102

<sup>162</sup> Giroud, 2017

pilotage accompagné avant de piloter seul, limité à une catégorie précise d'appareil, et on recommence avant de pouvoir piloter une catégorie supérieure

\* La formation initiale fait cruellement défaut en pharmacologie clinique, en principes de pharmaco-épidémiologie et statistiques appliquées, et en bonnes pratiques de pharmacothérapie. Il s'ensuit une médiocrité dans les profils de prescription et une lecture des publications pharmacologiques dépourvue de sens critique

## ENSEIGNEMENT DES MALADIES MÉDICAMENTEUSES

EN : **teaching of drug-induced diseases**

SOC : Environ la moitié des fonctions professionnelles d'un praticien généraliste concernent le diagnostic et l'autre moitié la prescription. La diversité des maladies médicamenteuses est énorme, car chaque médicament digne de ce nom n'exerce souvent qu'un ou deux bienfaits alors que les EIM potentiels se comptent par dizaines<sup>163</sup>. Un clinicien est confronté aux EIM découlant de ses propres ordonnances et de celles d'autres prescripteurs. La rareté de certains EIM, ainsi que la fréquente absence de suivi après une primoprescription, font qu'un seul praticien ne peut se fier sur sa propre expérience pour savoir reconnaître, prévenir ou traiter tous les EIM découlant de ses ordonnances : il doit s'informer et se former, de sources impartiales, surtout quant il cède à la tentation de prescrire des nouveautés moins de 5 ans après leur autorisation.

Quand un pilote d'avion est assigné à un type d'appareil qui ne lui est pas familier, il doit suivre des cours en simulateur et débiter comme copilote ; qu'exige-t-on d'un médecin qui veut 'essayer' des échantillons de la dernière nouveauté ? Rien. Rien. Moins que rien.

## ÉPANOUISSEMENT

EN : **flourishing**

« Happiness and life satisfaction, physical and mental health, meaning and purpose, character and virtue, close social relationships, and financial and material security<sup>164</sup> » are more important to human beings than a few more days/weeks/months without disability or without dying (measured by QUALYS) resulting from any form of preventive pharmacology.

## ÉPISTÉMOLOGIE FAUTIVE EN PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Pour les promoteurs c'est une astuce, mais pour les experts prête-noms qui signent l'article, c'est une connivence. Les exemples de faiblesses dans la rédaction des essais cliniques publiés ne manquent pas :

- a) ne pas faire la *distinction* entre la validité interne (par analyse explicative) et la validité externe (par analyse pragmatique) en évaluant la présentation de l'essai contrôlé d'un nouveau produit
- b) ne pas comprendre pourquoi les *résumés* d'un essai à visée essentiellement pragmatique ne doivent pas exprimer les résultats en risques relatifs mais le faire plutôt en différences absolues (avec leur conversion en NNT et NNH)
- c) ne pas comprendre pourquoi ces résumés ne doivent pas inclure des *valeurs de P* mais plutôt des intervalles de confiance
- d) accepter que toute signification *statistique* permette de conclure à la supériorité d'un produit même si de nombreux biais ont affaibli la validité interne
- e) accepter que n'importe quelle grandeur de NNT pour le critère principal d'évaluation justifie l'usage du produit testé, fut-il cliniquement insignifiant
- f) accepter que le NNT principal ne soit pas mis en balance avec le NNH principal, ainsi qu'avec les contraintes et les coûts associés au produit testé

<sup>163</sup> Aronson & Ferner. Drug Safety 2005 ; 28(10) : 851

<sup>164</sup> [https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2730087?guestAccessKey=6f62a941-6bd6-4f3e-822a-8aa307e19a37&utm\\_source=silverchair&utm\\_medium=email&utm\\_campaign=article\\_alert-jama&utm\\_content=olf&utm\\_term=040119-1.4.2019](https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2730087?guestAccessKey=6f62a941-6bd6-4f3e-822a-8aa307e19a37&utm_source=silverchair&utm_medium=email&utm_campaign=article_alert-jama&utm_content=olf&utm_term=040119-1.4.2019)

g) ne pas reconnaître qu'il faudra toujours analyser séparément la validité interne ou la validité externe d'un essai contrôlé, et admettre qu'il est difficile et coûteux d'atteindre un même niveau de confiance dans les deux options épistémologiques

h) ne pas s'assurer dans un essai pragmatique que la plus petite différence d'efficacité (le *delta* des statisticiens) inhérent aux analyses par intention soit choisie par un comité d'experts de contenu (cliniciens) *indépendants*

EN : **faulty epistemology in clinical pharmacology**

### ESSAI CLINIQUE CONTRÔLÉ PAR LE SPONSOR

SOC : Cette expression pourrait remplacer dans la majorité des cas celle d'*essai clinique contrôlé* qui réfère à l'utilisation de mesures de contrôle contre les biais

EN : **sponsor-controlled clinical trial**

### ESSAI DE TOXICITÉ

\* il peut être imposé en phase III comme condition d'une AMM ou en phase IV après une AMM conditionnelle. Il peut aussi être jugé opportun lorsqu'un risque inquiétant est apparu en pharmacovigilance après commercialisation et que le promoteur souhaite réhabiliter son produit rentable. On a vu nombre de ces essais de phase IV dans le domaine des nouveaux hypoglycémifiants oraux, ce qui confirme implicitement qu'ils ne protègent pas contre les complications vasculaires du diabète

EN : **safety trial**

### ESSAI EXPLICATIF

= répond à la question 'Est-ce VRAI que l'amélioration d'un critère d'évaluation, observée en conditions expérimentales, est imputable à (i.e. est *explicable* par) l'activité biologique du produit testé' plutôt qu'à cinq catégories de facteurs possibles : l'inégalité des groupes comparés, l'inégalité des évaluations, l'inégalité des soins concomitants, une comparaison mal implémentée ou une analyse statistique inappropriée.

L'essai explicatif fonde la *validité interne*. Il faut donc éliminer les biais (i.e. sources d'erreur) dans les cinq catégories de facteurs et le fardeau de la preuve repose sur l'investigateur.

HIST : On doit la distinction entre 'explicatif' et 'pragmatique' à Daniel Schwartz et Joseph Lellouch, 1967<sup>165</sup>, pratiquement ignorée de la scène médico-pharmaceutique depuis déjà un demi siècle

EN : **explanatory trial**

« Designed to maximise the chance that some biological effect of a new treatment will be revealed by the study<sup>166</sup> »

### ESSAI PRAGMATIQUE

= répond à la question 'Est-ce que l'*ampleur* de l'amélioration observée, l'évaluation des critères, les soins concomitants, la comparaison et l'analyse statistique sont assez *pertinents* à la pratique pour appuyer l'UTILITÉ du produit dans la prise en charge thérapeutique, après prise en compte des effets indésirables, des contraintes et des coûts directs et indirects, personnels et collectifs.

L'essai pragmatique fonde la validité externe. Les biais affectant la pertinence dans les cinq catégories épistémologiques doivent être exclus avant de conclure à l'utilité d'un produit testé, et le fardeau de la preuve repose sur l'investigateur

HIST : On doit la distinction entre 'explicatif' et 'pragmatique' à Daniel Schwartz et Joseph Lellouch, 1967<sup>167</sup>, distinction pratiquement ignorée de la scène médico-pharmaceutique depuis déjà un demi siècle

EN : **pragmatic trial**

« Aimed at providing information needed to make a decision, addressing practical questions about the risks, benefits and costs of an intervention<sup>168</sup> »

---

<sup>165</sup> Schwartz & Lellouch. *J Chronic Dis* 1967 ; 20 : 637 - <http://www.jameslindlibrary.org/schwartz-d-lellouch-j-1967/>

<sup>166</sup> Tunis et al. *JAMA* 2003 ; 290(12) : 1624

<sup>167</sup> Schwartz & Lellouch. *J Chronic Dis* 1967 ; 20 : 637 - <http://www.jameslindlibrary.org/schwartz-d-lellouch-j-1967/>

<sup>168</sup> Tunis et al. *JAMA* 2003 ; 290(12) : 1624

## ESSAI PROMOTIONNEL

SYN : **enquête promotionnelle dérogatoire mais justifiée; étude de familiarisation / d'implantation;** étude de phase IV à visée mercantile; fausse / pseudo-étude de phase IV; pseudo-essai de familiarisation; **essai d'ensemencement calque facile** ; = étude observationnelle sans groupe témoin, ou essai comparatif mal contrôlé, de peu de validité interne ou externe, orientés vers les ventes plutôt que vers une amélioration des connaissances concernant un médicament. Les lieux de recherche, volontairement nombreux, sont des territoires de marketing adaptés, géographiquement appuyés par les 'investigateurs' qui deviendront *meneurs d'opinion* dans leur milieu...

Souvent caractérisée par l'absence d'insu ou de groupe témoin, ou par un (trop) grand nombre de médecins (trop) généreusement remboursés. *Enquête promotionnelle* est le terme dérogatoire appliqué aux études de phase IV à visée mercantile présentées comme des essais cliniques. Ce sont des initiatives du marketing destinées à encourager les médecins à prescrire le produit du promoteur au lieu d'un autre. « L'étude facilite la pénétration d'une nouvelle molécule, le retour sur investissement dépend du nombre de patients, des honoraires des médecins... Il faut faire prescrire et doper les ventes<sup>169</sup> »

On rédige un protocole très simple (pour justifier de qualifier l'opération du terme 'étude') et généralement de piètre qualité. Les résultats ne sont pas toujours recueillis et quand ils le sont, demeurent souvent sans analyse ni publication

EN : **trial**

= A marketing ploy appearing as a clinical study designed to answer a scientific question but is aimed only at the promotion a new product - « A number of sources have exposed the pharmaceutical industry marketing tactic known as *seeding trials*. The purpose of a seeding trial is not to advance research but to make doctors familiar with a new drug by inviting them to take part in a research study and paying them for each subject they recruit. As the trial proceeds, the doctors gradually get to know the drug, making them more likely to prescribe it later »<sup>170</sup>

## ESSAIS CLINIQUES : LES CINQ TROP

EN : **the five Too Much of clinical trials**

DES<sup>171</sup> :

a) trop brefs ; ainsi la majorité des essais sur les antihypertenseurs ont duré < 6 mois ; parmi les 22 premiers essais avec la fluoxétine, 1 seul a duré au minimum 8 semaines

b) trop étroits (incluant des patients aux indications trop strictes pour refléter la réalité de leur prescription ultérieure),

c) trop âge médian (excluant les enfants et surtout les personnes âgées, premières consommatrices de médicaments),

d) trop petits en nombre de patients, et

e) trop simples en excluant les patient polymédiqués et aux multiples pathologies.

Le prof espagnol Joan-Ramon Laporte cite plusieurs exemples<sup>172</sup> :

\* Uniquement 2,1% des patients de > 65 ans ont participé à des essais avec les AINS...Parmi les 80 qui ont démontré la prétendue capacité de 5 AINS enregistrés au R.-U., 25 ont duré < 1 jour et seuls 4 ont duré > 3 mois

\* Sur 214 essais sur le traitement aigu de l'infarctus du myocarde, les > 74 ans ont été exclus dans 60% des cas, alors que 80% des décès par infarctus surviennent dans cette population

\* Sur 164 essais en oncologie, les > 65 ans étaient 25% versus 63% dans la pratique

\* Plus de 20 essais ont montré que les bêta-bloquants réduisent la mortalité dans l'insuffisance cardiaque. L'âge médian des participants a été de 60 ans et 75% étaient des hommes. En pratique clinique, l'âge médian est de 74 ans et 54% sont des femmes

\* Moins de 10% des patients dépressifs en pratique clinique remplissent les critères d'inclusion pour les essais d'antidépresseurs

\* 40% des candidats potentiels aux 20 essais les plus importants publiés entre 2002 et 2010, et portant sur 14 grandes maladies, n'ont pu participer, surtout parce qu'ils ne remplissaient pas les critères d'inclusion

\* L'incidence annuelle des hémorragies dans les essais des anticoagulants est de 1-3% versus 4-17% en pratique clinique

\* Dans plusieurs essais sur les statines, les patients l'ont reçue quelques mois durant la phase de qualification (*run-in period*) et les patients intolérants durant cette phase ont été exclus

<sup>169</sup> Bernard Dalbergue, op. cit.

<sup>170</sup> <http://dida.library.ucsf.edu/>

<sup>171</sup> J-L Montastruc. BIP31 2017 ; 31(3) : 4

<sup>172</sup> Buttle groc 2017 ; 30(9) (ES)

## ESSAIS CONTRÔLÉS ET PHARMACOVIGILANCE

EN : **controlled trials and pharmacovigilance**

EX : « Lasagna had undertaken the only controlled trial of thalidomide ever done, through which it sailed - an effective hypnotic free of significant side effects<sup>173</sup> » - Louis Lasagna is considered a father of clinical pharmacology in the USA and thalidomide caused the first major drug catastrophe (phocomelia) in modern medicine and led to the creation of national pharmacovigilance programs from 1961 onwards

SOC : L'*étalon or* de la pharmacologie clinique est l'essai contrôlé mais ce n'est pas l'*étalon or* de la recherche et de la validation des signaux d'effets indésirables. Ces essais sont le plus souvent orientés vers l'obtention d'une AMM ou élargir une indication après commercialisation, par des commanditaires qui ont des intérêts privés qui passent souvent avant les intérêts publics. Ils ne sont pas conçus, exécutés, analysés ou rapportés pour trouver et quantifier des effets indésirables, on dit qu'ils manquent de *puissance* à cet égard...

Quand les fabricants nient la signification d'un signal embarrassant – et ils le font quasi systématiquement – ils affirment souvent que seul un essai contrôlé peut le confirmer ; c'est une affirmation trompeuse et l'establishment médical ne les contredit pas. La majorité des mises en garde majeures et des retraits d'indication ou du marché résultent pourtant de l'analyse de causalité (dite imputabilité) d'une série d'observations cliniques spontanées bien informatives

## ESTABLISHMENT MÉDICAL

EN : **medical establishment**

= les représentants « universitaires, ordinaires, syndicaux<sup>174</sup> » ; les porte paroles des différentes spécialités, de la FMC, des revues médicales savantes et professionnelles

## ÉVASION FISCALE (É.-U.)

EN : **tax evasion**

« Pfizer had half of its sales in the U.S. in 2016, yet claimed an \$8.5 billion loss in the U.S. along with nearly \$17 billion in foreign profits. Despite paying an effective tax rate of just 4% on its total income in 2016, and despite being one of the 9 pharmaceutical companies among the top 30 *Fortune 500* firms in offshore *tax hoarding*, Pfizer CEO Ian Read complained that U.S. taxes had his company fighting « with one hand tied behind our back. »<sup>175</sup> »

## ÉVÉNEMENT INDÉSIRABLE

EN : **adverse event ; AE ; bad event**

## ÉVÉNEMENT INDÉSIRABLE MÉDICAMENTEUX ; ÉIM

EN : **adverse drug event ; ADE**

= problème de santé ayant coïncidé avec et précédé l'exposition à un médicament, dans n'importe quel contexte : essai clinique, enquête observationnelle, exploration de données enregistrées, notification spontanée d'une observation clinique. Aucun lien de causalité n'est soupçonné sauf que l'exposition au produit a coïncidé avec, et précédé, la survenue de l'événement en question.

NOTE : À distinguer de *effet indésirable médicamenteux* qui réfère à un événement indésirable *soupçonné* d'être médicamenteux

## ÉVOLUTION NATURELLE

EN : **natural course**

SOC : « La méconnaissance de l'évolution naturelle est source d'illusions sur l'efficacité des médicaments<sup>176</sup> »

## EXCIPIENTS À EFFET NOTOIRE

EN : **excipients with a recognized action**

---

<sup>173</sup> Healy, Pharmageddon, page 48

<sup>174</sup> Marc Girard, Médicaments dangereux, page 40

<sup>175</sup> <http://www.alternet.org/economy/how-biggest-companies-cheated-taxes-2016>

<sup>176</sup> Prescrire 2011 ; 31(334) : 597

DOM : transparence

SOC : il est regrettable que les 46 excipients dits à *effet notoire* en 2003 par la Commission européenne (CE) ne soient pas tous libellés, qualitativement et quantitativement, dans les monographies et les notices de toutes les formes pharmaceutiques qui en contiennent, témoignant que les autorités protègent davantage le secret industriel que la santé de certains patients vulnérables comme les bébés exposés au propylène glycol<sup>177</sup> – La présence et la quantité devraient être libellées quand l'usage prévu ou actuel expose à un danger<sup>178</sup>

#### FABRICATION

Quant à la fabrication, les États-Unis délocalisaient à l'étranger plus de 80% des principes actifs et 40% des produits solides en 2013<sup>179</sup>. La profession médicale en a pris conscience en apprenant en 2018 que plusieurs spécialités à base de valsartan étaient contaminées avec un produit cancérigène et durent être retirées

EN : **foreign outsourcing; off-shore outsourcing ; outsourcing abroad**

\* Megatrials inherently suffer from two fundamental flaws : (a) if such a large scale is deemed necessary, the manufacturer knows or believes that his drug is only weakly superior to placebo and, even if a non-clinically significant superiority is reported, marketing will be approved provided the dossier contains a small P value ; (b) the foreign countries used are not developed enough to have culture of strict administrative and ethical rules, as required by the rigorous conduct of clinical research

#### EXAMPLE FROM RUSSIA

« In the randomized, placebo-controlled TOPCAT study of spironolactone in patients with heart failure (HF) and preserved left ventricular ejection fraction, spironolactone showed no benefit for the primary outcome of cardiovascular death, HF hospitalization, and cardiac arrest<sup>180</sup>

With a study population drawn from the Western Hemisphere, Russia, and Georgia, post hoc analysis identified *geographic* differences in patient profiles, event rates, and biochemical responses to therapy. To further understand this geographic variation, the TOPCAT investigators analyzed blood samples in 206 North American patients and 160 Russian patients who had 1-year samples placed in a *biorepository*.

Among participants who reported taking spironolactone at 1 year, canrenone, an active spironolactone metabolite, was *not detected* in 30% of Russian samples versus 3% in North American samples. There was no relationship between patient-reported spironolactone dose and median canrenone concentration in the Russian subgroup.

However, this relationship was linear in the North American group — and in an analysis restricted to those with detectable canrenone concentrations. Among patients from both regions, only those with detectable canrenone concentrations had increases in potassium and aldosterone levels from baseline

#### MANUFACTURING

« Bloomberg noted that China and India manufacture more than 80% of the main active ingredients in the world's drugs, including in the U.S. and Europe, citing an Institute of Medicine report. India is focused on finished generic products and China on active pharmaceutical ingredients (APIs).<sup>181</sup> »

#### FAUSSE ALERTE DE PHARMACOVIGILANCE

\* En 1995 la commission de pharmacovigilance britannique alerte la population d'un risque relatif augmenté de 100% (2 fois) associé aux anovulants de 3<sup>e</sup> génération alors que le risque absolu n'est supérieur que de 0,03% (NNH = 7000) par comparaison à ceux de 2<sup>e</sup> génération. Le battage médiatique entraîna 13 000 avortements de plus dans l'année suivante, ajoutant 5 M de livres au budget national de santé<sup>182</sup>

#### FAUSSE ASSOCIATION DE PATIENTS

DOM : outil promotionnel ; tromperie médiatique

---

<sup>177</sup> Prescrire 2017 ; 37(405) : 543

<sup>178</sup> Prescrire 2017 ; 37(409) : 866

<sup>179</sup> <http://features.blogs.fortune.cnn.com/2013/05/15/ranbaxy-fraud-lipitor/>

<sup>180</sup> NEJM JW Cardiol May 2014 and N Engl J Med 2014; 370:1383

<sup>181</sup> <https://www.fiercepharma.com/manufacturing/as-china-pumps-up-drug-exports-fda-worries-about-inspections>

<sup>182</sup> Gigerenzer & Gray, op. cit.

SYN : faux mouvement citoyen; faux militantisme citoyen; faux mouvement de promotion; fausse organisation de la base  
DÉF : imitation de militantisme citoyen, au profit de corporations ou gouvernements

EN : **faux patient group ; astro-turf group / association**; front group; fake grassroots organization

N.d.T. *astroturfing* est d'étymologie étatsunienne: d'une part *grassroot* désigne littéralement *gazon* et *racine* et signifie par extension *populaire, de la base, citoyen*; d'autre part la première marque de tapis en *imitation de gazon* dans les grands stades sportifs étatsuniens se nommait *Astro Turf*, donc un faux gazon

\* Defined as a type of advocacy in support of a corporate agenda disguised as a grassroots movement; an organization that purports to represent one agenda while in reality it serves some other interest whose sponsorship is hidden or rarely mentioned, typically, a corporate or government sponsor. It is increasingly used by pharmas in social medias, using false doctors and false patients

« A public relation company offered to enroll patients in patient advocacy groups funded by drug companies. Their job was to make sure that they embrace a narrative that is in line with the interests of the sponsors. Their company also offered training for public speaking to help patient advocates be more impactful out there.<sup>183</sup>»

« Where advocacy groups have not sprung up from the grass roots, marketers must create them, in a process called *astroturfing* ... were created by ScheringPlough in order to increase the market for its drug Rebatron™<sup>184</sup> - *Consumer Powerhouse* is described as one example of *entrepreneurial* policy making with better links to corporations and think-tanks than to bona-fide consumer associations while presenting itself as the voice of consumers<sup>185</sup>

\* *change.org* contains an on-line petition in 2016 named *Sandra's Drug for Life*, asking for reimbursement in Canadian provinces of a too costly drug for metastatic breast cancer : « There is a drug available at an astronomical cost (\$7,875 per month) that has been proven to be effective. The drug, Ibrance™, supplied by Pfizer Drug Company, has been approved by Health Canada for usage in Canada, however, it has not been funded in Canada at the Provincial level. What we are trying to accomplish is to have the approval at the Provincial level expedited »

\* PR company Turnkey created the *Best Medicines Coalition* in Canada around year 2000

\* A group of so-called patient associations, mostly funded by industry, asked Health Canada in 2018 not to consider taking measures for lowering drug prices : « *Canadian Arthritis Patient Alliance, Canadian Cancer Survivor Network, Canadian MPN Network, Canadian Obesity Network, Canadian Psoriasis Network, Canadian Skin Patient Alliance, Canadian Spondylitis Association, Centre Associatif Polyvalent d'Aide Hépatite C (CAPAHC), Canadian Treatment Action Council, Carcinoid-NeuroEndocrine Tumour Society Canada, Cardiac Health Foundation of Canada, Collective Oncology Network for Exchange, Cancer Care Innovation, Treatment Access and Education (CONNECTed), Colorectal Cancer Canada, Kidney Cancer Canada, Life-Saving Therapies Network, Lung Cancer Canada, Lymphoma Canada, Melanoma Network of Canada, Myeloma Canada, Pancreatic Cancer Canada, Rethink Breast Cancer, Save Your Skin Foundation, Schizophrenia Society of Ontario, Sickle Cell Awareness Group of Ontario, Team Finn, The Canadian CML Network, The Chronic Myelogenous Leukemia Society of Canada, and The Lung Association Ontario*. Transparency: Many patient organizations receive resources from multiple sponsors including industry.<sup>186</sup> »

## FINANCEMENT À L'ACTIVITÉ

EN : **activity based funding**

DOM : rémunération des centres hospitaliers universitaires (CHU)

SOC : ce système néglige la qualité de la pharmacothérapie<sup>187</sup>, de la pharmacovigilance, de l'enseignement des maladies médicamenteuses, de la conciliation pharmaceutique et des ordonnances de sortie de l'hôpital

---

<sup>183</sup> Marc-André Gagnon, 2018

<sup>184</sup> Joseph Dumit. *Drugs for life*, page 44

<sup>185</sup> Wendy Armstrong, communication

<sup>186</sup> <https://www.newswire.ca/news-releases/canadian-patient-groups-call-on-federal-health-minister-to-halt-the-process-examining-proposed-amendments-to-the-patented-medicine-regulations-pending-constructive-consultations-674144623.html>

<sup>187</sup> Patrice Queneau, *Médecine* 2015 ; 11(3) : 100

## FINANCEMENT CORRUPTEUR

EN : **tainted / corrupt funding**

\* En tout premier lieu, les subventions dites sans restriction. En second lieu les subventions de recherche

## FINANCEMENT DE LA RECHERCHE EN PHARMACOVIGILANCE

\* Dans les agences du médicament, le gros du budget va à l'évaluation et l'approbation des nouveautés ; le problème est politique. Les fondations paragouvernementales ne font pas mieux, d'autant plus que les subventions en PPP exigent un imprimatur de la firme participante ; le problème est politique.

EN : **financing of drug safety studies**

« Investigating medications that have been on the market for years isn't a priority for research agencies such as the US National Institutes of Health. Manufacturers don't have an incentive to fund post-market safety <sup>188</sup>»

## FINANCEMENT INDUSTRIEL DES ESSAIS CLINIQUES

EN : **industry funding of clinical trials**

« About 85% of clinical trials are now funded by the drug industry. They own that data. The docs don't understand that they are getting a selected, filtered version of what the information is<sup>189</sup> »

## FINANCEMENT LIÉ AUX CONCLUSIONS

DOM : publications scientifiques en pharmacothérapie

SOC: 88% des synthèses sponsorisées du service médical rendu par l'oseltamivir (Tamiflu) sont favorables au produit et seulement 17% des synthèses indépendantes le sont<sup>190</sup>

EN : **sponsoring linked to conclusions**

« For 205 randomized trials evaluating drugs, the proportions favoring newer treatments were 39.5%, not-for-profit; 54.4%, jointly funded; and 65.5%, for-profit trials <sup>191</sup>»

## FORMATAGE DES DONNÉES CONTINUES

SYN : mise en forme des données continues

EN : **continuous data formatting**

« We strongly recommend that journals change discourage the use of bar and line graphs and encourage the use of univariate *scatterplots*, *boxplots*, and *histograms* to present *continuous data*<sup>192</sup> »

SOC : Les nuages de points (diagrammes de dispersion), les boîtes à moustache et les histogrammes sont préférables (moins trompeurs) aux graphiques en barres et lignes quand on présente des variables continues issues d'un essai clinique de médicament quand la conflation est à craindre.

## FORMATION CONTINUE ET LABORATOIRES

EN : **continuing education and pharmaceuticals**

SOC : « Les laboratoires ne se contenteront jamais d'être des partenaires purement financiers de la FMC » selon un cadre industriel<sup>193</sup>

## FORMATION FACTICE

DOM : formation médicamenteuse continue

EN : **sham / bogus education**

\* « The U.S. is asking Novartis AG to provide records of about 80,000 "sham" CME events in which the government says doctors were wined and dined so they would prescribe the company's cardiovascular drugs to their patients...

The Swiss drugmaker and the Manhattan U.S. Attorney are engaged in a whistle-blower lawsuit that alleges Novartis provided

<sup>188</sup> Jo Marchant, *Nature* March 22, 2018 - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29565407>

<sup>189</sup> John Abramson, cité dans <https://www.forbes.com/sites/johnlamattina/2013/10/02/pharma-controls-clinical-trials-of-their-drugs-is-this-hazardous-to-your-health/-53b213407b2e>

<sup>190</sup> Dunn et al. *Ann Intern Med* 2014; 161(7): 513 - doi:10.7326/M14-0933

<sup>191</sup> <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/202867>

<sup>192</sup> Weissgerber et al. *PLOS Biology* - DOI:10.1371/journal.pbio.1002128 -

<http://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.1002128>

<sup>193</sup> Dahan R. *Le médecin de France* 2008 ; (1112) : 12

illegal kickbacks to health-care providers through *bogus educational programs* at high-end restaurants and sports bars where the drugs were barely discussed, inducing doctors to prescribe its medications through *sham speaker events*<sup>194</sup> ...

The legal document is available, U.S. is the plaintiff, Novartis is the defendant<sup>195</sup>»

SOC : la formation médicamenteuse continue sponsorisée est trompeuse quelle que soit la forme qu'elle prenne auprès des prescripteurs et mériterait l'appellation de « Déformation Médicamenteuse Continue »

### FORMATION MÉDICALE CONTINUE ; FMC

EN : **continuing medical education ; CME**

« In June 2008 the American Medical Association's Council on Ethics recommended that individual physicians and medical institutions should not accept industry funding to support professional education... it is time for the leadership of the medical profession to make clear to an increasingly skeptical public that physicians, and not the pharmaceutical industry, are in charge of the education of physicians... Marketing drugs is industry's job. Industry likes to call this education but it is not. It is marketing<sup>196</sup>.»

### FORMATION MÉDICALE CONTINUE SPONSORISÉE : CONSÉQUENCES

« Selon Mintzes et coll.<sup>197</sup>, le regroupement des industries du médicament en Australie a eu l'obligation légale, de 2007 à 2015, de colliger et rendre publiques toutes les manifestations (*events*) destinées aux professionnels de santé et financées par l'industrie... 64 % de ces manifestations s'étaient tenues dans un lieu d'activité clinique et dans 90 % des cas nourritures et boissons étaient offertes.

Les auteurs ont conclu à une présence commerciale envahissante dans les lieux d'exercice quotidiens.

Un total de 3 132 manifestations (96 660 participants) concernait trois pathologies : 1 567 la dépression, 1 375 l'ostéoporose et 190 la vessie hyperactive. Pour la dépression, Servier (*agomélatine*, Valdoxan) a financé 51 % des manifestations et AstraZeneca (*quétiapine*, Xeroquel) 23 %. Durant la même période, les ventes d'agomélatine ont triplé, et celles de quétiapine à libération prolongée ont été multipliées par environ 1,5...

Amgen et GSK qui co-commercialisent le *denosumab* (Prolia), ont financé 49,5 % des manifestations sur l'ostéoporose. Les ventes de denosumab ont été multipliées par > 7 durant la période d'étude. En 2015, il représenté la moitié de toutes les nouvelles prescriptions pour l'ostéoporose. Pour les trois pathologies, 62 % des manifestations étaient suivis par des médecins de famille...

Pour la promotion de l'Oxycontin aux É.-U. les laboratoires Purdue ont organisé plus de 20 000 programmes éducatifs. Selon Spithoff dans le *Médecin de famille canadien* (2014 ; 60 : 700-3) : 'Les séances de formation étaient organisées et financées par l'industrie, dirigées par des médecins parrainés par l'industrie, et agréées par des organismes professionnels. Les ventes d'Oxycontin ont grimpé de 48 M \$ US en 1996 à près de 1,1 G en 2000. Par ailleurs, les renseignements éducatifs disséminés par Purdue sur l'Oxycontin sous-représentaient les risques de dépendance et de toxicomanie'... Conséquence : Plus de financement de la formation, plus de prescriptions.<sup>198</sup> » - Noter que dans les indications utilisées par les prescripteurs de cette enquête, les produits concernés étaient le plus souvent inappropriés.

« Même le médecin le plus compétent n'est plus assuré de pouvoir obtenir des informations neutres et objectives lui permettant de prescrire les produits les plus efficaces pour ses patients.<sup>199</sup>»

EN : **consequences of sponsored continuing medical education**

### FORMINDEP (FR)

DOM : formation médicale continue (FMC)

= Association pour une formation médicale indépendante, loi de 1901 fondée par le généraliste Philippe Foucras:

<sup>194</sup> <http://www.bloomberg.com/news/articles/2016-03-26/u-s-seeks-records-of-80-000-novartis-sham-events-for-doctors>

<sup>195</sup> <https://www.justice.gov/sites/default/files/usao-sdny/legacy/2015/03/25/U.S.%20v.%20Novartis%20%20Complaint.pdf>

<sup>196</sup> Arnold Relman. *JAMA* 2008 ;300(9) : 1071

<sup>197</sup> *BMJ Open* 2018 ; 8 : e019027 - doi:10.1136/bmjopen-2017-019027.

<sup>198</sup> M Gerson. *Médecine* 2018 ; 14(3) : 103-104

<sup>199</sup> Marc-André Gagnon, communication

a) Ayant pour objet de défendre une *formation* et une information médicales indépendantes de tout autre intérêt que celui de la santé des personnes, et composée majoritairement de professionnels de santé et notamment de médecins généralistes;

b) Ayant pour mission de favoriser et promouvoir, par tous moyens utiles, la diffusion d'une formation et d'une information en matière de santé, élaborées à partir de connaissances scientifiques fiables, *indépendantes* de tout autre intérêt que celui de la santé des personnes, en particulier intérêts industriels, financiers, commerciaux, mais également philosophiques, politiques, religieux ou personnels

c) Ayant pour but d'agir par tous moyens utiles, y compris les actions en justice, afin de faire respecter et appliquer les règles et les conditions d'indépendance et de *transparence* nécessaires à l'élaboration et la diffusion des connaissances en matière de santé

#### **GARDASILÉE, LA FEMME** *Omerta vaccinale*

= la victime d'effets indésirables après vaccination contre les VPH, que personne (sauf les proches) ne veut croire et que les firmes et leurs complices gouvernementaux et institutionnels baillonnent, ridiculisent, punissent, contredisent, harcèlent et refusent d'en assumer la responsabilité et de dédommager pour les torts subis

EN : **The Gardasilized Woman**

#### **GASPILLAGE ET MÉFAITS DU TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION TROP BÉNIGNE**

DOM : surdiagnostic, surpronostic et surtraitement

EN : **waste and harm in the treatment of too mild hypertension**

« In view of the mounting evidence of both waste and harm, it is well time that we returned to the higher threshold of 160/100 mm Hg for the pharmaceutical treatment of hypertension in otherwise healthy people<sup>200</sup> »

#### **GÉNÉRIQUEUR**

EN : **generic manufacturer**

= entreprise pharmaceutique qui fabrique ou commercialise des produits génériques, c.a.d. dont le brevet est passé au domaine public et dont la fabrication et la biodisponibilité de la version générique ont été homologuées par l'agence du médicament

#### **GESTIONNAIRE D'ASSURANCE MÉDICAMENT**

EN : **drug benefit manager**

DOM : pharmacoéconomie

SOC : la part prise par ces organismes privés dans le calcul du cout final des médicaments ordonnancés (surtout aux É.-U.) est assez importante pour justifier une réforme et favoriser les régimes publics d'assurance médicament

#### **GHOST-MANAGED MEDICINE : Big Pharma's Invisible Hands – Livre**

Sergio Sismondo. Manchester (UK) : Mattering Press ; 2018

RÉF : Version numérique est gratuite sur <https://www.matteringpress.org/wp-content/uploads/2018/07/Sismondo-Ghost-managed-Medicine-2018-1.pdf> - Version papier en vente sur <https://www.matteringpress.org/books/ghost-managed-medicine>

\* lecture recommandée

FR : **Une médecine téléguidée par les mains invisibles des pharmaceutiques / Une médecine sous influence occulte : Les mains invisibles des pharmaceutiques**

#### **GLISSEMENT DES INDICATIONS**

EN : **indication creep**

#### **GROUPEMENT D'ACHATS**

EN : **purchasing group**

DOM : pharmacoéconomie

SOC : ces intermédiaires entre le fabricant et les acheteurs (pharmacies, hôpitaux, assureurs...) prennent leur quote part et font gonfler le prix des médicaments

---

<sup>200</sup> Iona Heath sur <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/1687525>

## HÉMATOVIGILANCE

EN : **hematovigilance** ; study and surveillance of drug induced blood disorders  
= étude et surveillance des hémopathies médicamenteuses

## HÉMOVIGILANCE

EN : **hemovigilance**; blood products safety monitoring  
= surveillance structurée des événements ou effets graves ou inattendus dans la chaîne transfusionnelle des *produits sanguins*, chez les donneurs comme chez les receveurs, incluant le suivi épidémiologique des donneurs

« A pour objet l'ensemble des procédures de surveillance, d'évaluation et de prévention des incidents et effets indésirables survenant chez les donneurs ou les receveurs de produits sanguins labiles. Porte sur l'ensemble de la chaîne transfusionnelle, de la collecte des produits sanguins labiles jusqu'au suivi des receveurs. Comprend également le suivi épidémiologique des donneurs<sup>201</sup>»

SOC : le plus grand scandale fut celui du sang contaminé par le VIH et le VHC, en France, au Canada et au Japon

## HÉPATOLOGIE

EN : **hepatovigilance** ; study and surveillance of drug induced liver injuries  
= surveillance des effets indésirables affectant le foie et les voies biliaires, des atteintes hépato-biliaires d'origine médicamenteuse

## HORS AMM

SYN : hors indication ; hors licence ; hors indication reconnue / officielle / autorisée / libellée

EN : **off-label ; off-licence**

= se dit des ordonnances rédigées en dehors des indications autorisées dans le résumé des caractéristiques du produit

NOTE : sans trait d'union ; souvent prononcé *ora-aime-aime*

EX : « Les ordonnances hors AMM se multiplient... Prescrire hors AMM est souvent mal avisé... »

SOC : la prescription hors AMM peut s'avérer fatale; l'exemple le plus notoire est celui du Mediator car il n'y avait pas d'indication autorisée dans l'obésité légère ou moyenne<sup>202</sup>. Mais une indication, nouvelle ou élargie mais non libellée peut être rationnelle, sauf que le fabricant n'a pas jugé bon de le faire à cause des coûts impliqués

## HYPOGLYCÉMIANT OU ANTIDIABÉTIQUE

EN : **hypoglycemic or antidiabetic**

NOTE : Les hypoglycémiantes oraux ne préviennent pas le diabète de type 2, ne le guérissent pas, ne préviennent pas les complications macrovasculaires et préviennent de façon minuscule et incertaine les complications microvasculaires. Ils préviennent l'hyperglycémie symptomatique.

L'alimentation, l'exercice et l'amélioration du statut socio-économique ont plus de chances de prévenir le diabète et partant, ses complications. C'est une *impropriété*, c.a.d. l'emploi d'un mot dans un sens qu'il n'a pas, de les nommer 'antidiabétiques oraux'<sup>203</sup>. C'est une forme de glissement sémantique

L'insuline dans le type 1 est essentielle, prolonge la vie en réduisant le risque de mortalité cardiovasculaire (effet macrovasculaire) et par coma hyperglycémique, et réduit le risque microvasculaire<sup>204</sup>. L'insuline est donc légitimement un antidiabétique, agissant comme hormone de remplacement

## IDOLATRIE DE LA HAUTE TECHNICITÉ

NOTE : gadgetolatrie *néologisme discutable*

EN : **gizmo idolatry**

---

<sup>201</sup> Ansm, 2017

<sup>202</sup> Debré et Even, Rapport, 2011

<sup>203</sup> Oqlf ; Prescrire 2017 ; 37(403) : 376

<sup>204</sup> DCCT/EDIC. JAMA 2015 ; 313(1) : 45 et Diabetes Care 2016 ; 39(5) : 686, cité par Prescrire 2017 ; 37(404) : 377

EX : « It seems that *gizmo idolatry* now exists in the practice of medicine where it refers to a mechanical device or procedure for which the *clinical benefit* in a specific clinical context is not clearly established, and *gizmo idolatry* refers to the general implicit conviction that a more technological approach is intrinsically better than one that is less technological unless, or perhaps even if, there is strong evidence to the contrary<sup>205</sup> »

SOC : cette attitude chez les professionnels et la population encourage les investissements dans les innovation technologiques au détriment de ceux dans les progrès thérapeutiques tangibles (alias Amélioration du service médical rendu)

### IMAGE NÉGATIVE DE L'INDUSTRIE DU MÉDICAMENT

EN : **bad image of drug industry**

« The drug industry has an image problem, and big changes are needed to restore public confidence. The reasons why it has got itself a bad name are well rehearsed. They include

- a) research agendas distorted by priorities that are important to industry but not to patients;
- b) inappropriately restricted study populations that exclude patients with multiple health problems and children;
- c) uninformative trial designs that fail to assess whether new drugs are better than existing treatment options;
- d) outcome measures that ignore the effects of treatments on morbidity and mortality or on the quality of life;
- e) biased under-reporting and over-reporting, not only of whole studies, but also of outcomes within published reports of research; and
- f) specious promotion of drugs, including disease mongering.<sup>206</sup> »

### IMBROGLIOTAZONE

DOM : diabétologie

EN : **imbrogliotazone**

SOC : « Le risque cardiovasculaire de la roziglitazone, initialement dissimulé par le laboratoire, s'est vite révélé plus important que le risque cardiovasculaire du sucre visé. Les médecins, satisfaits de voir baisser le chiffre du sucre, voyaient leurs patients mourir 'guéris' d'une maladie qui n'existe pas, et bien plus rapidement atteints par la vraie maladie qu'ils voulaient éviter. Nonobstant la mort des victimes, la chose pourrait être qualifiée de comique. Elle avait cependant le mérite de confirmer qu'il est toujours dangereux de se soigner quand on est bien portant ! [ D'où la nécessité de la prévention quaternaire comme forme de résistance passive ]

Une deuxième anecdote est encore plus lamentable. Alors que les premières glitazones eussent été retirées du marché en raison de leur dangerosité, de nouvelles sont apparues qui ont révélé un doublement du risque de cancer de la vessie. Mais les autorités rechignent à dénigrer un médicament qu'elles avaient validé, et les laboratoires s'obstinent à 'recycler' » les indications de leurs molécules.

Cette obstination a fini par montrer que les glitazones pouvaient être un traitement complémentaire des leucémies myéloïdes chroniques. Toutefois, cela reste encore à mieux préciser par de nouveaux essais cliniques. Il est donc probable que des patients mourront d'un cancer de la vessie, dont l'évolution est bien plus rapide que celle de la leucémie chronique pour laquelle ils auront pris le médicament susceptible de retarder leur mort. Décidément, avec les glitazones, il est *dangereux d'être bien portant, et très risqué d'être malade*.<sup>207</sup> »

### IMITATION MÉTABOLIQUE

EN : **metabolic me-too**

= dérivé métabolique possédant pratiquement les mêmes propriétés que le princeps mais présenté à un prix plus élevé comme étant un 'nouveau' produit

EXEMPLES :

- a) l'antihistaminique desloratadine (Aerius) est simplement la version dextrogyre, donc le principal métabolite actif de la loratadine (Claritin)

<sup>205</sup> Leff B, Finucane TE. JAMA. 2008;299(15):1830 - <http://jama.ama-assn.org/content/299/15/1830.extract>

<sup>206</sup> Sylvio Garattini & Ian Chalmers.

<sup>207</sup> 2.7.2017 - <http://lucperino.com/528/imbrogliotazone.html>

## IMPASSE THÉRAPEUTIQUE

EN : **therapeutic impasse**<sup>208</sup>; **therapeutic dead-end**

## IMPOSTURE

EN : **deception ; sham**

= « La notion d'imposture fait référence à une forme de tromperie... en principe il s'agit plutôt de tromper autrui en connaissance de cause et souvent pour en tirer un bénéfice [plagiat, conflation]... Une forme d'imposture 'scientifique' en médecine consiste à attribuer un nom précis de maladie à un ensemble de symptômes eux-mêmes imprécis [biologisation; maladies inventées]<sup>209</sup> »

EX : les impostures médicamenteuses

## IMPOSTURE MÉDICAMENTEUSE

EN : **pharmaceutical sham**

## IMPUTABILITÉ

DOM : pharmacovigilance ; épistémologie

EN : **confidence in causality**

NOTE : c'est le résultat de l'imputation ; on voit souvent *well documented case report* comme équivalent d'une observation clinique très imputable, à forte imputabilité mais cet usage peut porter à confusion avec informativité (*completeness*)

= confiance dans le lien de causalité entre un produit suspect et un événement indésirable – « Vraisemblance du lien de causalité entre l'exposition à un médicament et la survenue de l'événement indésirable observé<sup>210</sup> »

## IMPUTATION

DOM : pharmacovigilance

EN : **causality assessment**

NOTE : c'est une action, une procédure; le résultat est l'imputabilité

## INCIDENCE

DOM : statistique ; épidémiologie

EN : **incidence**

= Nombre, *fréquence* de nouvelles survenues d'un événement, de nouveaux cas apparus, dans une population donnée durant une période donnée. C'est un nombre absolu

NOTE : distinguer du *taux d'incidence*, de la *densité d'incidence* et de la *prévalence*, qui sont des ratios

EX 1 : L'estimation de l'incidence mondiale annuelle du *cancer du col* oscille autour de 500 000 cas ; 530 000 selon Goodman et coll. et selon l'Agence européenne du médicament en 2015. Elle varie selon le niveau de développement des pays ; 445 000 cas seraient survenus dans les pays pauvres selon l'Organisation mondiale de la santé en 2012, soit 84% de l'incidence mondiale. L'incidence est beaucoup moindre dans les pays développés et ce cancer n'y constitue pas une crise en santé publique, loin de là :

Au Canada : 1500 cas selon Cancer Canada en 2015

Au Québec : 325 cas selon Cancer Canada en 2015

En France : 3000 nouveaux cas annuels selon Cancers en France en 2013 ; 3028 cas selon le Rapport de l'Institut national du cancer en 2014

Aux Etats-Unis : les estimations vont de 9710 selon le *Vaccines Advisory Committee* en 2006, à 11000 cas selon Markowitz et coll. en 2007, en passant par 12000 selon l'*American Cancer Society* en 2013, et 12360 selon une autre source en 2014

Au Royaume-Uni : 3064 nouveaux cas annuel en 2015

Au Danemark : 375 cas selon l'OMS en 2016

EX 2 : L'estimation de l'incidence annuelle de *décès par cancer du col* à l'échelle mondiale varie de 250 000 selon *Nature* en 2013,

---

<sup>208</sup> Termium+ (CA)

<sup>209</sup> JL Rouy et D Léonard, *Médecine* 2015 ; 11(5) : 222

<sup>210</sup> *Prescrire* 2011 ; 31(334) : 588

à 275 000 dont environ 90% en pays pauvres selon Goodman et coll, 2015. Celle en pays pauvres est estimée à 270 000 selon l’OMS en 2015.

Au Canada, elle serait de 370 décès selon *Cancer Canada* en 2015 et de 380 selon la *Société du Cancer Canada* en 2016 ; le taux a diminué de 2,3% par an entre 2001 et 2010.

En France, elle est évaluée à 1000 décès selon *Les cancers en France* en 2012.

Aux Etats-Unis, elle oscille entre 3700 décès selon Markowitz et coll, 2007 à 4020 décès pour le *Vaccines Advisory Committee* en 2014.

En Espagne, elle est estimée à 712 décès selon Forcades i Villa en 2015.

Au Royaume-Uni, elle serait de 919 décès en 2015.

Au Danemark, elle est évaluée à 100 décès par année selon l’Oms en 2016.

## INDICATEURS CHIFFRÉS

EN : **metrics**

SOC : « The world of guidelines and targets and payment by results... come at the price of annihilating and trivialising individual difference alongside the fundamental importance of the subjective experience of illness<sup>211</sup> »

EX : « Rémunération sur indicateurs chiffrés de performance<sup>212</sup> – Payment on performance metrics »

SOC : Le paiement à la performance corrompt les soins et devrait être abandonné<sup>213</sup>

NOTE : la performance concerne ici la pratique du prescripteur et non le client à la recherche de performance sportive et autre

## INDUSTRIE MÉDICALE CONFLICTUELLE

EN : **conflicted medical industry**

NOTE : « It’s obvious as day to any educated lay person, that the *medical industry* in the US is *conflicted* beyond all recognition, and that any pronouncements of “truth” or recommendations have to be filtered through perceptions of what is profitable for the medical establishment. That Vioxx or similar drugs were approved and pushed en masse onto an unsuspecting population resulting in 100s of thousands of heart attacks. Recent medical history is littered with such examples<sup>214</sup>. »

## INÉGALITÉS ET INÉQUITÉS SANITAIRES

EN : **health inequalities and inequities**

DÉF : les *inégalités* en santé sont d’ordre génétique et socio-économique; les *inéquités* concernent la santé publique et l’accès aux soins, dont un environnement sain et les médicaments vraiment essentiels

## INÉQUITÉS DE L’ACCÈS AUX SOINS EN OCCIDENT

\* Qui blâmer ? « Les mandarins [meneurs d’opinion] à la solde des laboratoires qui délaissent les vrais malades pour mieux façonner l’opinion sur les risques des bien-portants. Les assurés nantis qui exigent le droit à l’immortalité sans contrainte. Les médecins et professionnels de santé qui font désormais passer leur qualité de vie avant le sacerdoce et la fonction. Les industriels qui falsifient impunément la recherche clinique. Les mutuelles (assureurs) qui, devenues financières, ont déjà choisi leur camp avant l’implosion du système ?<sup>215</sup> »

EN : **health inequities in the Western world**

## INERTIA OF DRUG AGENCIES

**immobilisme des agences du médicament**

\* dans leur réaction aux signaux d’EIM ; on attend souvent qu’il y ait un ou plusieurs décès attribuables

## INERTIE THÉRAPEUTIQUE

EN : **therapeutic inertia**

SOC : Terme inventé par des leadeurs d’opinion<sup>216</sup> pour promouvoir les nouveautés sans progrès thérapeutique tangible ou hors de prix. On tente de culpabiliser, en les accusant d’*inertie thérapeutique*, les prescripteurs qui résistent :

<sup>211</sup> Iona Heath, *Patient Education and Counselling*, 2017 ; 100 : 1969

<sup>212</sup> Dominique Dupagne, *Médecine* 2013 ; 9(9) : 388

<sup>213</sup> Campbell et al. *NEJM* 2009 ; 361 : 368

<sup>214</sup> Comment about : <http://quillette.com/2016/02/15/the-unbearable-asymmetry-of-bullshit/>

<sup>215</sup> <https://lucperino.com/592/l-inegalite-d-acces-aux-soins-n-est-plus-ce-qu-elle-etait.html>

<sup>216</sup> [http://www.sld.cu/galerias/pdf/servicios/hta/blood\\_pressure\\_control\\_goals\\_2010.pdf](http://www.sld.cu/galerias/pdf/servicios/hta/blood_pressure_control_goals_2010.pdf)

- a) à la surmédication des malades ou des clients à risque,
- b) au contrôle intensif de facteurs de risque,
- c) à l'utilisation de seuils thérapeutiques abaissés mais non validés

## INFLUENCE DE L'INDUSTRIE

EN : **industry influence**

« To serve its interests, the industry masterfully influences evidence base production, evidence synthesis, understanding of harms issues, cost-effectiveness evaluations, clinical practice guidelines and healthcare professional education and also exerts direct influences on professional decisions and health consumers.<sup>217</sup> »

## INFORMATION DE SÉCURITÉ

DOM : réglementation

EN : **safety information**

## INFORMATION PHARMACEUTIQUE : SOURCES FIABLES

EN : **reliable sources of pharmaceutical information**

\* Les RCP, préparés par les fabricants novateurs et approuvés (trop facilement) par les agences de tutelle, sont présentés dans les compendiums nationaux des médicaments: Vidal en France, CPS au Canada, PDR aux É.-U., mais ils sont plus utiles aux pharmaciens qu'aux prescripteurs. Ce ne sont pas des guides thérapeutiques impartiaux ; la pharmacovigilance y manque notamment de transparence, étant présentée de façon trompeuse ou incomplète, sans hiérarchie et sans prendre en compte les récents signaux issus de la notification spontanée

\* Les meilleures sources: le *Martindale* (très cher) ; le *British National Formulary* (BNF, sur abonnement), la bibliothèque électronique *Prescrire*, sur abonnement<sup>218</sup> ; la *Base de données publiques sur les médicaments* en France<sup>219</sup> (c'est la suite de la Loi Bertrand elle-même la suite du Médiateur) ; les notes de la FDA sur l'AMM des produits approuvés sont gratuites et très détaillées<sup>220</sup>.

## INFORMATION SANITAIRE

EN : **health / medical information**

SOC : « Nous avons besoin d'information sanitaire claire et transparente avec autant d'empressement que nous avons besoin d'eau claire et limpide ... *We need clean, clear health information as urgently as we need clean, clear water*<sup>221</sup> », en faisant allusion aux conflits d'intérêts qui polluent et contaminent le journalisme médical à tous ses niveaux. Cela s'applique aussi en santé publique

## INFORMATIVITÉ

DOM : observation clinique de pharmacovigilance

= qualité d'une notification d'EIM qui contient des informations *valides, complètes* et *pertinentes* à l'évaluation du niveau d'imputabilité (sans avoir à relancer le notificateur pour les obtenir) - « Une observation clinique détaillée, complète, à forte informativité » ...

SOC : c'est par conscience sociale que des cliniciens prendront la peine de déclarer / diffuser un EIM inattendu et grave et de le faire minutieusement ; c'est grâce à eux que la pharmacovigilance passive peut fonctionner, tout autant qu'à l'efficacité de centres de pharmacovigilance indépendants des laboratoires

NOTE : certains confondent « bien documenté » concernant l'*informativité*, avec « très probant » concernant l'*imputabilité*

EN : **completeness** ; (ADR case report) documentation level ; adequacy of (case) details

NOTE : several authors refer to a *well documented* case report (its completeness) when they mean a *very convincing* report (its causality assessment) « A well detailed case report... a well documented individual case safety report (ICSR) »

<sup>217</sup> Stamatakis E et al. *Eur J Clin Invest* 2013 ; 43(5) : 469 – DOI : 10.1111 :eci.1207

<sup>218</sup> *Prescrire* 2011 ; 31(334) : 587

<sup>219</sup> <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php - result>

<sup>220</sup> Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. At

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>

<sup>221</sup> Sir Muir Gray, cofondateur du réseau Cochrane

## INHIBITEUR SÉLECTIF DE LA RECAPTURE DE LA SÉROTONINE ; ISRS

DOM : psychopharmacologie

EN : **selective serotonin reuptake inhibitor ; SSRS**

SOC : le qualificatif *sélectif* fut introduit par le marketing de SKF, mais la sélectivité n'est pas au rendez-vous<sup>222</sup>. *Prescrire* préfère utiliser *Inhibiteur dit sélectif de la recapture de la sérotonine* ou simplement *Inhibiteur de la recapture de la sérotonine* (IRS)

## INNOCUITÉ

Sens 1. Qualité (de quelque chose) qui ne cause aucun dommage matériel, principalement organique. Au sens premier, *l'innocuité* désigne l'absence de risque, d'effet indésirable, une parfaite sécurité aux utilisateurs et aux personnes exposées<sup>223</sup>

EX : « L'innocuité d'un produit est rassurante... vaccin d'une parfaite innocuité... »

EN : **innocuity**

Sens 2. Degré de sécurité. Dans la locution *profil d'innocuité*

NOTE : Innocuité n'est pas utilisée dans le sens 1 en médecine pharmaceutique car aucun médicament n'est parfaitement sécuritaire, mais par extension pour désigner le degré de sécurité associé à un dispositif, un vaccin, un médicament. *Tolérabilité* a aussi été proposé<sup>224</sup>, tout comme *tolérance* qui a toutefois un autre sens en pharmacologie (= besoin d'augmenter les doses).

EN : **safety profile**

EX : « The *safety profile* is reassuring = l'innocuité est rassurante », mais on dit aussi le *profil d'effets indésirables* et le *profil d'innocuité* dans le sens 2.

Sens 3. Éventail des effets indésirables. Dans la locution *profil d'innocuité*

EX : « Le profil d'innocuité comprend l'urticaire, la nausée et la fatigue, qui surviennent dans au moins 1% »

EN : **safety profile ; harm profile**

EX : « The *safety profile* of statins includes several severities of myopathies... Le *profil d'innocuité* des statines comprend des myopathies de sévérités diverses »

SOC : Pour être réaliste on devrait privilégier *harm profile* ou *adverse-effects profile* qu'on traduirait par *profil de nocivité* ou *profil des effets indésirables* ou *profil d'effets indésirables*. Ou simplement *les effets indésirables*<sup>225</sup>.

« The use of the term *safety* to refer to *harm* is perhaps the most egregious Orwellian locution in medicine.<sup>226</sup> »

*Profil d'innocuité* est répandu dans les sens 2 et 3 au Canada et ailleurs. Pour les linguistes, c'est une impropiété car nous sommes en pleine imposture terminologique et, malgré son usage courant et presque universel, *profil d'innocuité* est illogique tout comme l'équivalent anglais *safety profile*, c'est véritablement un abus de langage car il désigne en réalité l'amplitude et les composants de la nocivité d'un produit de santé. C'est le marketing qui tient à *safety* au lieu de *harm*.

Pour mieux renseigner les prescripteurs, quelle que soit l'ambiguïté terminologique, les effets indésirables mentionnés dans le RCP devraient inclure ceux observés avant et après commercialisation. Pour les effets *graves* (i.e. ayant des conséquences : invalidité, hospitalisation, risque vital, décès relié...) on devrait décrire les six éléments suivants :

a) leur *fréquence* en expérimentation (essais cliniques pré-AMM dits pivots) et la *fréquence* actualisée de leurs notifications spontanées de pharmacovigilance (post-commercialisation) ;

b) leurs *caractéristiques* (chronologique ; sémiologique ; biologique) quand elles sont connues

c) leur *sévérité* (ex. : une urticaire localisée passagère diffère d'une urticaire géante)

d) leur degré de *gravité* (surtout s'il y a des décès ou des risque vitaux) ;

e) leurs *facteurs favorisants* observés sur le terrain (dosage ; interaction physiologique / pathologique / médicamenteuse / génétique)

f) les *mesures à prendre* pour les prévenir, les reconnaître et les gérer (conduite à tenir par le patient ; traitement aux urgences)

<sup>222</sup> Healy, Pharmageddon, p. 35

<sup>223</sup> <http://www.cnrtl.fr/definition/innocuité>

<sup>224</sup> <http://www.groupetraduction.ca/documents/Vol5no21994.pdf>

<sup>225</sup> Christophe Kopp, 2017

<sup>226</sup> Jacob Stegenga. Hollow Hunt for Harms – Perspectives on Science 2016 ; 24(5) : 481

des surdosages)

## INNOVATION DE RUPTURE

EN : **breakthrough innovation**

HIST: « The 25 years from 1937 when the sulfa drugs were introduced to 1962 when the FDA was revised to tighten up regulations governing pharmaceuticals seems like a *Golden Age*. There were more *novel* agents introduced than at any time before or since – the first antibiotics, antihypertensives, antipsychotics, antidepressants and the oral antidiabetic drug<sup>227</sup> »

« Penicillin – and then polio vaccines – were welcomed worldwide without any need for costly advertising... true medical breakthroughs such as penicillin are uncommon and need no promotion<sup>228</sup> » - « Breakthroughs as colchicine for gout 2,000 years ago, vitamin B12 for pernicious anemia 80 years ago; streptomycin for tuberculosis 70 years ago<sup>229</sup> » - « 1926 : first antimalarial – 1932 : protonsil first sulfa drug - 1934 : cyclopropane for anesthesia – 1940 : use of penicillin – 1945 : cortisone against rheumatoid arthritis – 1948 : chlorpromazine in psychiatry – 1949 : lithium in bipolar disease – 1957 : haloperidol in psychiatry – 1964 : first beta blocker propranolol – 1975 : cyclosporin as immunosuppressant<sup>230</sup> »

SOC : les vraies percées n'ont pas besoin de publicité, trompeuse la plupart du temps; ni de statistiques entourloupées ou non; ni de relationnistes ou de rédacteurs anonymes.

## INNOVATIONS : LES FAUSSES

SOC : elles comprennent toute les *innovations technologiques* sans intérêt thérapeutique tangible, qu'il s'agisse du mécanisme d'action, d'une formule chimique apparentée, d'une nouvelle voie ou présentation ou indication, etc. On y trouve la presque totalité des associations médicamenteuses (*combination drugs*) ordonnancées ou non, parfois même illogiques. Une grande majorité des 'moi-aussi' (par un compétiteur du princeps) et des 'encore moi-aussi' (par le fabricant d'un produit arrivé à échéance). Les critères d'une 'vraie' innovation thérapeutique sont bien connus<sup>231</sup>.

L'âge d'or de la vraie innovation se situe de 1945 à 1985 pour les uns (*Glorious Forties*), de 1937 à 1985 (*Glorious Fifties*) pour les autres quand la majorité des grandes familles pharmacologiques procurant un avantage thérapeutique tangible furent mises au point<sup>232,233</sup>

De 1985 à aujourd'hui, sauf pour la trithérapie du Sida dans les années 1995, ce sont les « Années grises » où le virage en biologie cellulaire, moléculaire et génétique pris par les universités et les entreprises de démarrage (*startups*) et récupéré par des mondiales du médicaments transformées en entreprises de marketing aux profits indécentes dans un marché de niches superspécialisées.

On met au point des molécules puissantes qui au final procurent plus de mal que de bien à leurs consommateurs sauf dans quelques maladies orphelines très rares par définition mais dont seuls les bien nantis peuvent profiter. La panne d'innovation thérapeutique tangible est évidente alors que l'imagerie et les interventions endoscopiques ont fait des progrès immenses grâce au génie biomédical.

C'est pour toutes les raisons évoquées qu'il est prudent de ne pas prescrire de nouveautés dans les 5-7 premières années de commercialisation.

EN : **the false innovations**

« Its not therapy until it is proven to be therapeutic »

## INSU

EN : **blinding**

---

<sup>227</sup> David Healy. Pharmageddon, page 39

<sup>228</sup> Arndt von Hippel, 2015, communication

<sup>229</sup> Nortin Hadler. Worried Sick, page 13

<sup>230</sup> Lucien Joubert. The smarter patient knows better. Pittsburg : Dorrance ; 2002 - p 184

<sup>231</sup> *Prescrire* 2015 ; 35(382) : 580 citant l'Isdb

<sup>232</sup> Rapport Debré-Even de 2011 en France sur le système français de régulation <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/114000141/>

<sup>233</sup> [http://www.economie.gouv.fr/files/directions\\_services/daj/publications/lettre-daj/2011/lettre96/rapport.pdf](http://www.economie.gouv.fr/files/directions_services/daj/publications/lettre-daj/2011/lettre96/rapport.pdf)

DOM : mesure de contrôle utilisée dans les essais cliniques comparatifs

LOCUTIONS : à l'insu (*blinded*); en insu ; à simple, double ou triple insu ; levée de l'insu (*unblinding*) ; mise en œuvre de l'insu (*implementation of blinding*) ; au su (*unblinded*) ; ouvert (*open*) ; à l'aveugle ; en aveugle ; non aveugle

= dissimulation de l'assignation (*allocation*) des sujets participant aux différents groupes d'un essai comparatif ; dans le simple insu, le sujet ignore son assignation ; dans le double insu, les soignants et les évaluateurs l'ignorent aussi ; dans le triple insu, sujets, soignants et évaluateurs ignorent même l'objectif réel de l'essai (on l'utilise en psychologie surtout)

NOTE : éviter les adjectifs aveugle (*blinded*), aveuglé (*blinded*) et aveuglement (*blinding*) qui rappellent trop le sens premier concernant la vision. Limiter l'usage du mot *aveugle* aux locutions

### **INSULINES : QUAND LE PRIX DÉTERMINE LE MEILLEUR CHOIX** *Pharmacoéconomie sociale*

SOC : Les produits autrefois populaires à base d'insuline humaine NPH (neutral protamine Hagedorn) coûtent jusqu'à dix fois moins cher et rendent le même service médical que les analogues comme l'insuline *glargine* de Sanofi-Aventis ou *detemir* de Novo Nordisk<sup>234</sup>. Quand l'agence allemande envisagea de ne pas rembourser la *glargine*, ce fut la riposte brutale et le gouvernement plia devant eux.

Les meneurs d'opinion et les associations du diabète à travers le monde, inféodés et choyés, sont complices de la tolérance de prix scandaleux pour une population captive comme les diabétiques de type 1. Des dizaines de milliers d'utilisateurs ne cessent de déplorer cette situation, pourtant évitable si les politiques et l'establishment endocrinologique, comme l'*American Diabetes Association*, songeaient dans l'intérêt public aux dépenses des diabétiques. Les rares lanceurs d'alerte, dont *Health Action International*, se sont fait dénigrer. On lira de Holleman & Gale leur playdoyer 'Nice insulins, pity about the evidence' en 2006<sup>235</sup>.

EN : **When price determines insulins' best choice**

### **INTERDICTION DE PUBLICITÉ**

SOC : Personne ne parle de ce sujet en Amérique du Nord. L'interdiction peut porter sur

a) une publicité permise mais fautive (par. ex. une indication hors-AMM ou des allégations souffrant de conflation) ou

b) une diffusion interdite (c.a.d. directement au public, sauf aux É.-U., en NZ et au Brésil où cela est autorisé)

Au Canada on se contente de recevoir les plaintes, qui proviennent le plus souvent de concurrents jaloux, et les amendes sont dérisoires. En France chaque mois amène ses interdictions publiées dans le *Journal Officiel* et reproduites dans *Prescrire* mais en 2016 en France, 6% des publicités grand public ont fait l'objet d'un refus et de demande de corrections dans 57%... Une interdiction pour les médicaments serait vraisemblablement un facteur de progrès pour des soins plus rationnels<sup>236</sup>

EN : **ban on advertising**

### **INTÉRÊT AVÉRÉ**

EN : **proven value**

« A drug with proven value... Un médicament d'intérêt avéré »

### **INTERVENTION PUBLIQUE TRANSPARENTE (FR)**

DOM : déontologie ; COI

SOC : Selon une loi en France, tout médecin qui fait une intervention publique écrite ou orale doit déclarer tout conflit d'intérêt pertinent à l'objet de la présentation. Malheureusement cette loi est peu respectée même par les leaders d'opinion qui présentent de nouveaux produits 'prêts-à-prescrire' (*prescribing-ready*) lors de conférences de presse ou de conférences sponsorisées. Et elle demeure non sanctionnée.

EN : **transparent public intervention**

### **INTIMIDATION VACCINO-ÉPIDÉMIOLOGIQUE**

EN : **vaccino-epidemiological intimidation**

DOM : santé publique ; médecine du travail

SOC : on peut appliquer le terme quand l'État décrète une obligation vaccinale ou quand un employeur fait de même, sans

<sup>234</sup> [https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2685849?utm\\_source=silverchair](https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2685849?utm_source=silverchair)

<sup>235</sup> *Diabetologia* 2007 ; 50(9): 1783-1790

<sup>236</sup> *Prescrire* 2018 ; 38(417) :546

preuves épidémiologiques suffisantes ou sans preuves convaincantes de l'effectivité vaccinale, ou les deux<sup>237</sup> - Lire aussi l'entrée SANTÉISME COERCITIF

### INVENTIONS NON BREVETÉES

EN : **non patented inventions**

HIST : Benjamin Franklin refusa de breveter un poêle, Thomas Jefferson refusa de breveter un frein à base de chanvre, Jonas Salk refusa de breveter un vaccin contre la polio, HW Florey refusa de breveter une méthode de production de la pénicilline<sup>238</sup>

### IRRESPONSABLE

EN : **irresponsible**

DOM : adjectif employé à l'endroit des lanceurs d'alerte et faisant partie du vocabulaire dénigrant des harceleurs

EX : « L'article d'opinion publié lundi dernier dans *Le Devoir* exige de façon *irresponsable* un moratoire sur le programme de vaccination contre le VPH au Québec<sup>239</sup> » ; le premier auteur de cette réprimande injustifiée est un clinicien en situation de liens d'intérêt avec le fabricant du vaccin en question ; le second signataire écrivait à mon endroit dans un autre media « Article stupide et *irresponsable*... écrit par un médecin qui n'y connaît rien du tout<sup>240</sup> » en commentant un billet intitulé *Les victimes du papillomavirus sont-elles celles que l'on croit ?*

### JOURNALISME EN SOINS DE SANTÉ ET CONFLITS D'INTÉRÊT

EN : **health care journalism and conflicts of interest**<sup>241</sup>

#### JOURNALISTE BAILLONNÉ

**gagged reporter**

\* Katie Kouric...

#### KEFAUVER LE SÉNATEUR : SON LEG (É.-U.)

EN : **legacy of Senator Kefauver**

- Patents sustain predatory prices and excessive margins
- Costs and prices are extravagantly increased by large expenditures in marketing
- Most of the industry's new products are no more effective than established drugs on the market<sup>242,243</sup>

SOC : l'énoncé (c) est toujours vrai pour la majorité des nouveautés, sauf que maintenant on se concentre sur des produits dits orphelins et des antinéoplasiques de dernier recours, néanmoins offerts à des prix exorbitants

### KNOCKISME

EN : **Knockism**

DOM : anthropologie médicale

= crédulité populaire<sup>244</sup>, concernant le surdiagnostic, le surpronostic et le surtraitement

NOTE : terme proposé par Aïach et Delanoë, *L'ère de la médicalisation*, 1998<sup>245</sup> – Inspiré de *Knock, Le triomphe de la Médecine*, par Jules Romain, pièce de théâtre créée en décembre 1923 à Paris. Romain annonce prophétiquement le triomphe de la Médecine comme institution qui va bientôt s'imposer dans la société. Les américains diraient 'Now Medicine Matters'

#### KNOW YOUR CHANCES : UNDERSTANDING HEALTH STATISTICS

Woloshin, Schwartz & Welch. Berkeley : University of California Press ; 2008 - ISBN-13: 978-0-520-25222-6 – En libre accès sur :

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK115435/>

DOM : lecture critique ; statistiques ; formation médicale initiale et continue

<sup>237</sup> Marc Girard. <http://www.rolandsimion.fr/spip.php?article389>

<sup>238</sup> Healy, Pharmageddon, p. 28

<sup>239</sup> <http://www.ledevoir.com/societe/sante/451978/la-replique-vaccination-contre-le-vph-une-prise-de-position-irresponsable>

<sup>240</sup> <http://www.professionsante.ca/medecins/infos-cliniques/champs-therapeutiques/maladies-infectieusesvaccination/les-victimes-du-papillomavirus-humain-ne-sont-pas-celles-que-lon-croit-36153>

<sup>241</sup> <https://www.healthnewsreview.org/2017/06/conflicts-of-interest-in-health-care-journalism-1-of-3/>

<sup>242</sup> Gagnon & Lexchin, 2008 - <http://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.0050001>

<sup>243</sup> Estes Kefauver, 1965

<sup>244</sup> Aïach P, Delanoë D. *L'ère de la médicalisation*. Paris : Anthropos ; 1998 (cité par Bamforth, 2002)

<sup>245</sup> Cité par Bamforth I, *Med Humanities* 2002 ; 28 : 14-18

SOC : Lecture impérative pour interpréter correctement les chiffres présentés dans les revues savantes concernant les médicaments.

### L'INSTITUT MARIO NEGRI (IT)

EN : **The Mario Negri Institute**

« The Institute offers an alternative way for doing pharmacological research. It is willing to accept money from pharmaceutical corporations for research, but it insists on maintaining its independence by designing the trials, conducting them, collecting and analyzing the data, and writing up the results without any interference from the funding source. It declines to take out any patents or to demand any other form of intellectual property rights and makes all data freely available. Finally, it rejects any funding when its scientists conclude that the results will not further the interests of public health.<sup>246</sup> »

### LANGUE PHARMACEUTIQUE POUVRE AUX YEUX

EN : **pharmish talk; pharma-speak**

NOTE: Une réplique au *pharmascoldish talk*

SOC : « Dans un rapport<sup>247</sup> publié en septembre 2015, le *Corporate Europe Observatory* (CEO) fait écho d'un argumentaire développé aux États-Unis par le *TransAtlantic Consumer Dialogue* (TACD), une organisation de consommateurs issue de la société civile qui dénonce la manière dont l'industrie pharmaceutique 'capture, manipule et promeut une langue' habilement conçue pour orienter la compréhension des enjeux par le grand public...

Cette langue, baptisée *pharmish* par le TACD, est une forme de langue à double fond – on pourrait aussi la qualifier de langue 'poudre aux yeux'...

- a) où le terme « accès », par exemple, ne veut pas dire « accessible » ;
- b) où « transparence » ne veut pas dire « transparent » ;
- c) où « innovation » ne veut pas dire « nouveau » et
- d) où « accessibilité financière » ne veut pas dire « accessible financièrement »

Pour le TACD, l'industrie pharmaceutique serait ainsi parvenue avec brio à faire passer ses ambitions de profit pour des objectifs de santé publique<sup>248</sup>»

### LAXISME DES REVUES SAVANTES

« Il semble qu'il n'y ait pas d'étude trop fragmentée, d'hypothèse trop frivole, de citations trop partiales ou trop égoïstes, de protocoles trop déformés, de méthodologies trop bâclées, de présentations des résultats trop imprécises, obscures et contradictoires, d'analyse trop complaisante, d'argument trop circulaire, de conclusion trop mince ou trop injustifiée, ou de grammaire et syntaxe trop rebutantes pour ne pas se terminer en publication » selon le rédacteur-adjoint du *JAMA*

EN : **laxity of learned journals**

« There seems to be no study too fragmented, no hypothesis too trivial, no literature citation too biased or too egotistical, no design too warped, no methodology too bungled, no presentation of results too inaccurate, too obscure, and too contradictory, no analysis too self-serving, no argument too circular, no conclusions too trifling or too unjustified, and no grammar and syntax too offensive for a paper to end up in print<sup>249</sup>»

### LECTURE CRITIQUE D'UN ESSAI MÉDICAMENTEUX : UN ABÉCÉDAIRE

EN : **a primer on critical reading of a drug trial**

\* La lecture critique commence chronologiquement par les commanditaires, puis les COI des auteurs, ensuite la méthodologie, suivi des résultats et enfin le résumé; malheureusement les praticiens pressés lisent dans le sens inverse et s'arrêtent après le résumé

- a) qui est le *financier*, immédiat et à distance ; quelle personne morale contrôle la conception, la conduite, l'analyse, les comptes-rendus, la diffusion de l'essai ? « Allez directement à la dernière page regarder les remerciements et les déclarations

---

<sup>246</sup> Joel Lexchin, 1.3.2018, op. cit.

<sup>247</sup> Corporate Europe Observatory, 2015. Policy prescriptions: the firepower of the EU pharmaceutical lobby and implications for public health

<sup>248</sup> La Lettre du Gras (BE). 2015 ; 86 : 9

<sup>249</sup> Drummond Rennie et al. *JAMA* 2003 ; 289(11) : 1438 - DOI 10.1001/jama.289.11.1438

de COI des auteurs. Si les auteurs ont des liens financiers avec l'industriel dont le médicament fait l'objet de la publication, abstenez-vous de lire tout l'article, passez aux conclusions. Si elles sont positives pour l'industriel, vous gagnerez du temps en jetant le tout à la poubelle<sup>250</sup>», c'est un ex-médecin pharmaceutique qui s'exprime, et cela s'applique davantage aux articles parus dans des suppléments (non revus par les pairs)

b) si l'essai est pragmatique, la *question* posée vise-t-elle l'amélioration du service médical rendu en pratique journalière et importe-t-elle aux soignants sur le terrain ? Si elle semble à visée mercantile, cherchant à mousser les ventes du produit, les conclusions sont a priori suspectes

#### VALEUR EXPLICATIVE

La *validité interne* ou confiance dans la *causalité* (parfois dénommée *rigueur*<sup>251</sup>) est-elle suffisante pour justifier l'attribution d'un bénéfice au produit étudié ?

Autrement dit, la supériorité numérique observée dans le groupe expérimental pourrait-elle s'expliquer par des biais concernant les patients, les mesures ou les cotraitements (les trois entités qui doivent être comparables), l'exposition ou les chiffres (les deux entités qui doivent être dissemblables) – cinq champs parsemés d'embûches - que l'auteur doit exclure avant d'affirmer que c'est le traitement étudié qui en est le responsable.

C'est une exigence épistémique et le fardeau de la preuve repose sur les épaules des auteurs, qui doivent démontrer comment ces cinq catégories de *mesures de contrôle* ont été choisies, mises en œuvres et vérifiées

1. groupe expérimental *comparable* au groupe témoin (par *stratification* si possible ; par *randomisation* toujours),
2. mesures *comparables* dans les deux groupes (par *double insu* des évaluateurs et des patients),
3. conditions expérimentales (alias co-traitements) *comparables* dans les deux groupes (par *double insu* des soignants et des patients),
4. comparaison effective : *observances* positives et négatives adéquates, sans report (*switch*) ; sans abandon ou perdus de vue, donc sans biais d'attrition;
5. signification statistique valide : l'analyse statistique *per protocole* s'impose pour répondre à la question : qu'arrive-t-il quand on consomme effectivement ce produit ; si elle n'est pas valide et significative, l'analyse pragmatique perd de sa justification. Faut prendre en compte les mesures répétées (a) sur sous-groupes ou (b) dans le temps ou (c) sur une multitude de critères de jugement même si prédéfinis. Les critères combinés ne sont valides que si homogènes, ce qui est très rare.

#### VALEUR PRAGMATIQUE

La *validité externe* ou confiance dans la pertinence, la représentativité (*relevance*<sup>252</sup>), est-elle suffisante pour justifier les effets indésirables, contraintes et couts et servir d'argument pour prendre des *décisions* thérapeutiques ?

1. sélection des *participants* se rapprochant de la clientèle visée, de la clientèle qui sera effectivement rejointe sur le terrain (selon l'indication et hors indication)
2. *mesures* par critères cliniques (et non substitutifs) et valides (sans critères combinés hétérogènes), importants médicalement et pour le patient
3. *conditions* expérimentales se rapprochant de la pratique usuelle,
4. *comparaison* pertinente (dose pertinente, durée suffisante, observance attendue, vrai placebo, comparateur pertinent...)
5. *ampleur* suffisante (alias signifiante clinique) du bénéfice (exprimée en différences absolues et non relatives, en NNT (annualisés pour les traitements au long cours ; accompagnés d'intervalles de confiance); cette ampleur doit justifier effets nocifs, contraintes et couts. L'analyse par *intention de traitement* s'impose pour répondre à la question : qu'arrive-t-il quand on prescrit ce produit en pratique courante, mais même en présence de signification statistique impressionnante (genre P infinitésimal), elle ne représente qu'une condition pour la validité externe. C'est l'importance clinique d'une supériorité observée qui doit être discutée dans la conclusion, accompagnée de son intervalle de confiance

#### SÉCURITÉ

---

<sup>250</sup> Bernard Dalbergue, Omerta, page 141

<sup>251</sup> <http://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1002288>

<sup>252</sup> Ibidem

La confiance dans l'*innocuité* est-elle bien évaluée ? L'essai a-t-il la *puissance* nécessaire de détection des EIM importants ?

1. Les *participants* choisis doivent être aussi *prédisposés* aux EIM prévisibles que la population cible (celle qui sera rejointe et exposée, selon l'AMM et hors AMM), sans exclusion par une phase de qualification (*run-in*) qui épure les intolérants

2. Les *méthodes de mesures* doivent être capables de *déceler* et *quantifier* les EIM prévisibles/attendus, et les EIM imprévisibles/inattendus

3. Les *conditions* expérimentales ne doivent pas protéger des EIM prévisibles/attendus, par exemple par un cotraitement des EIM prévu ou non a protocole

4. Les doses et le choix et la durée d'exposition ne doivent pas augmenter la toxicité d'un médicament de *comparaison* ni réduire celle du produit expérimenté. Déjà les essais de produits à usage prolongé sont tous trop courts pour déceler les EIM tardifs, et on interrompt parfois un essai pour éviter la survenue d'EIM gênants, une tricherie pourtant tolérée.

5. On doit *analyser* dans l'intention de protéger les patients et non les promoteurs : on inclura (a) la limite supérieure de l'IC des EIM prévisibles/attendus non survenus (par la règle des trois, par exemple) ; (b) les NNH des EIM survenus ; (c) l'ampleur des EIM observés ; (d) l'imputabilité (*causality*) de chaque EIM grave quand l'informativité (*completeness*) le permet.

### LÉGALISATION DE TUEURS EN SÉRIE

EN : **legalisation of serial killers**

NOTE : métaphore

EX : On peut utiliser cette épithète pour qualifier ces médicaments bannis qu'après des dizaines, des centaines, voire des milliers de décès attribuables : « Prendre un médicament qui a fait ses preuves en cas de besoin est sage. Prendre un médicament quand cela n'est pas nécessaire est non seulement inutile et coûteux, mais dangereux. Comme il arrive souvent, le remède qui devait vous soulager transforme votre existence en cauchemar ou se métamorphose en *tueur en série*<sup>253</sup>»

« Le prix Galien fut accordé au Vioxx (rofécoxib) en France, un an avant d'apprendre que cette nouveauté avait peut-être tué de 20 à 40 000 américains et était en quelque sorte un 'tueur en série légalisé' pour 4 ans!<sup>254</sup>»

**LIBELLÉ** subst.

EN : **labeling ; label ; wording ; mention**

NOTE : en anglais *label* désigne plus souvent le document officiel dans son entier appelé monographie ou Résumé des caractéristiques du produit (RCP) ou AMM ou mention légale (*package insert ; product monograph*)

DOM : réglementation du RCP

DES: un texte<sup>255</sup>, une mention dans le RCP, dans une notice

EX : Ajout du *libellé* (labeling) adopté en 2009 sur le risque suicidaire... Ajout du *libellé* de classe (*class labeling*) adopté en 2010 sur le risque de fractures osseuses... Ajout de *libellé* adopté en 2008 relatif au risque d'hypertension... Ajout de la *mention* concernant le risque d'hépatite... Le *libellé* d'une mise en garde... le *texte* sur la pharmacovigilance peut être incomplet...

SOC : Les changements apportés à l'AMM originale concernant la pharmacovigilance résultent de négociations souvent houleuses entre le laboratoire et les autorités car les industriels ont horreur des ajouts d'effets indésirables embarrassants pouvant nuire aux ventes et la loi dans certains pays empêche les autorités de suspendre ou retirer du marché, favorisant les intérêts des firmes au dépens de l'intérêt des patients EX : « The *wording* of a warning ... the *labeling* of the sentence... the *labeling* of indications in the product monograph... the *safety labeling*... can be misleading »

### LIBELLER

DOM : réglementation du RCP

= rédiger selon la réglementation ; inclure dans la monographie

---

<sup>253</sup> JC St-Onge. Préface de Mourir sur Ordonnance de Terence Young

<sup>254</sup> Debré & Even, 2011

<sup>255</sup> Prescrire 2009 ; 29(304) : 155

SYN: mentionner ; inscrire ; enregistrer ; inclure

EX : « Le suicide ne fut *mentionné* dans les monographies des antidépresseurs IRS qu'après les efforts soutenus de critiques convaincus... L'agence a longtemps mal *libellé* les incidents neuropsychiatriques d'un anti-dépresseur déguisé en anti-tabagique (Chantix) »

EN : **to label**

## LITTÉRATURE ET DOCUMENTATION

1. Documentation publiée (concernant un produit de santé)

EN : **literature**

2. Documentation complète, publiée et non publiée.

DOM : transparence

Elle comprend davantage que les seuls articles publiés :

- a) le dossier d'évaluation clinique pré-AMM complet, incluant les essais pivots
- b) les rapports individuels des participants aux essais (gardés sous clé sous prétexte de secret industriel),
- c) les notifications d'effets indésirables parvenus aux fabricants et aux règlementeurs après l'AMM,
- d) les résumés des caractéristiques du produit et les notices au patients,
- e) la publicité (généralement trompeuse)
- f) les échanges règlementaires (habituellement secrets) entre fabricants et agences,
- g), les articles originaux (la documentation primaire),
- h) les informercials et éditoriaux de soutien (orchestrés par les relationnistes et signés par des leaders d'opinion)

NDT : on devrait limiter *littérature* aux travaux publiés, et préférer *documentation* quand on inclut par exemple les autres sources citées, et que l'on obtient souvent qu'au compte goutte après de nombreuses requêtes, ou après un procès quand la justice exige du fabricant la divulgation de toutes les données pertinentes mais auparavant cachées

EN : **documentation**

## LOGICIEL DE PRESCRIPTION

SYN : logiciel d'aide à la prescription

EN : **prescribing software**

SOC : attention à ceux qui sont gratuits, souvent orientés par les fabricants ...

## MAFIA PHARMACEUTIQUE

\* Tina Anselmi fut une ministre de la Santé (IT) incorruptible et une grande dame de l'histoire politique italienne : résistante, première femme ministre, première personne à figurer sur un timbre poste de son vivant. Comme elle voulait en 1978 retirer l'autorisation de plusieurs médicaments jugés inappropriés par une commission d'évaluation, on lui offrit un pot-de-vin de 32 G de lires déposées dans la banque suisse de son choix. Elle refusa et s'empressa de signer le décret d'interdiction de ces produits. Calomniée dans un journal, elle fut aussi l'objet d'un attentat raté : une bombe prête à exploser fut trouvée dans le jardin de sa sœur habitant à côté mais par chance la ministre n'était pas à la maison. Références en français<sup>256</sup> et en italien<sup>257</sup>

\* Titre d'un livre de Peter Gøtzsche, *Médicaments mortels et crime organisé* (DK)

\* On serait devant un système *mafieux*, selon Philippe Even dans *Corruption et crédulité en médecine*, Paris : Le Cherche-Midi ; 2015.(FR)

## MALADIE INVENTÉE

EN : **made-up disease**

SOC: « Le façonnage nosographique entraîne le façonnage thérapeutique<sup>258</sup> » - « En 1908 George Bernard Shaw poursuivait sa critique en accusant son auditoire [ de médecins ] *d'inventer des non-maladies*, de truquer les statistiques et de s'arroger un

---

<sup>256</sup> La mafia pharmaceutique et agro-alimentaire. Louis De Brouwer, 1999, page 302

<sup>257</sup> <https://tratterraecielo.live/2018/02/24/big-pharma-volle-corrompere-con-32-miliardi-il-nostro-ministro-della-sanita-come-al-solito-maquella-volta/>

<sup>258</sup> JY Feberey. *Prescrire* 2011 ; 31(330) : 314

pouvoir sur les libertés humaines<sup>259</sup>»

Comme l'a si bien exprimé le philosophe britannique John Austin (*Quand dire c'est faire*, 1970, traduction), « les mots performatifs sont des actes qui imposent leur réalité ... les mots font des choses... nommer c'est aussi faire exister... les mots ne sont pas que des mots ... les idéologues tiennent à leurs mots et tentent de les imposer... et choisir un mot n'a rien de banal car souvent il vise à agir sur le comportement »<sup>260</sup>

### MALADIE VIRTUELLE

EN : **virtual disease**

« Facteur de risque, phase préclinique, manifestation infraclinique de certaines maladies. Cet énorme groupe comprend tous les cancers [ asymptomatiques ] dépistés, l'hypertension artérielle, l'hyperglycémie de type 2, la mutation des gènes BrCa1 et 2, les anévrismes artériels, l'ostéoporose, [ l'hypertension oculaire, les dépôts de calcium,] etc. Il s'agit de particularités ou 'anomalies' anatomiques, moléculaires ou statistiques qui n'ont jamais donné lieu à un *instant clinique vécu* par leurs porteurs.

La biomédecine définit de plus en plus de maladies virtuelles, mais demeure incapable d'en prévoir l'évolution individuelle. Un anévrisme peut ne jamais se fissurer, une mutation génétique peut ne jamais avoir de traduction phénotypique, un cancer localisé peut demeurer indéfiniment localisé, voire disparaître. Bref, une maladie virtuelle peut ne pas amputer les années-qualité d'une vie individuelle...

Ce caractère aléatoire se vérifie de façon singulière (voire inattendue) au niveau des traitements *pharmacologiques* des facteurs de risque... confirmant la naïveté persistante de la biomédecine sur les maladies virtuelles... L'assimilation complète de la maladie virtuelle par le patient finit par acquérir un poids clinique et un vécu morbide aussi important, voire plus, qu'une bronchite chronique, une migraine ou une maladie auto-immune.

Le pouvoir biomédical a réussi l'exploit de transformer des statistiques populationnelles en des réalités cognitives et cliniques individuelles, dont le vécu morbide peut être parfois supérieur à celui d'une maladie réelle... et a généré un supplément de morbidité... Il n'est pas exagéré de dire qu'en 2016 plus de 30 % de la population adulte est porteuse d'au moins une maladie virtuelle et certainement plus de 60 % après l'âge de 65 ans.<sup>261</sup> - La prévention quaternaire (dite P4) vise à protéger la population

### MALADIES MERCANTILES

EN : **mercantile diseases**

SOC : Les plus payantes sont les maladies inventées, les maladies virtuelles (facteurs de risque, pré-maladies), les maladies chroniques, les maladies orphelines, les cancers terminaux

### MALFAISANCE DES ENTREPRISES

SYN : méfaits des entreprises

EN : **corporate malfeasance / wrongdoings**

EX : « Coalition against wrongdoings of Bayer<sup>262</sup>»- « The malfeasance of multinational drug companies pushing unsafe products<sup>263</sup> »

### MANOEUVRES OBSTRUCTIONNISTES

EN : **evergreening manoeuvres**

EX : « The drug company Pfizer is adding yet another twist to its efforts to delay generic competitors. As *The New York Times* reports (12.11.2011), the company seems to have struck a deal with certain pharmacy benefit managers — the middlemen in the pharmaceutical industry — to block generic versions of Lipitor<sup>264</sup> »

SYN : manœuvres anti-copie; stratégies d'extension d'exclusivité / d'étirement des brevets

---

<sup>259</sup> Petr Skrabanek, op. cit. p 29

<sup>260</sup> Yves Gingras, Le Devoir 20.1.2018, page B10 <http://www.ledevoir.com/societe/le-devoir-de-philo/518052/quand-les-mots-font-des-choses>

<sup>261</sup> Luc Perino, 2016. [http://www.jle.com/fr/revues/med/e-](http://www.jle.com/fr/revues/med/e-docs/pour_une_epistemologie_du_soin_maladies_reelles_virtuelles_et_potentielles_307737/article.phtml?tab=texte-xref_cite_fn3)

[docs/pour\\_une\\_epistemologie\\_du\\_soin\\_maladies\\_reelles\\_virtuelles\\_et\\_potentielles\\_307737/article.phtml?tab=texte - xref\\_cite\\_fn3](http://www.jle.com/fr/revues/med/e-docs/pour_une_epistemologie_du_soin_maladies_reelles_virtuelles_et_potentielles_307737/article.phtml?tab=texte-xref_cite_fn3)

<sup>262</sup> <http://www.cbgnetwork.org/4.html>

<sup>263</sup> Peter King, 20.12.2010, ON LINE opinion (AU)

<sup>264</sup> <http://www.propublica.org/article/pfizers-latest-twist-on-pay-for-delay>, 14.11.2011

DOM : pharmacoéconomie

SOC : Elles sont utilisées par un détenteur de brevet échu qui veut prolonger un monopole, retarder sans légitimité l'arrivée sur le marché de sa copie générique, telle que stipulée par réglementation qui fixe le délai, et ainsi freiner le recours aux génériques

« Les manœuvres anti copies et le harcèlement judiciaire des génériqueurs sont monnaie courante » - « Les innombrables lobbies harcèlent de surcroît, en permanence, l'*Office européen des brevets* (OEB), dont le siège est à Munich, dans le but de retarder le plus longtemps possible les autorisations d'entrée sur le marché des médicaments génériques<sup>265</sup>»

« En matière de commercialisation des médicaments, la concurrence fonctionne mal, les grands groupes pharmaceutiques internationaux ont recours à toutes sortes d'arguties et de tripatouillages pour empêcher autant que possible l'arrivée sur le marché de remèdes plus efficaces et surtout pour disqualifier les médicaments génériques beaucoup moins chers...

Conséquence : le retard du consommateur à accéder aux génériques se traduit par d'importantes pertes financières pour les patients eux-mêmes mais également pour les systèmes de Sécurité sociale à la charge des États (et donc, aussi, des contribuables)...

Des masses gigantesques de liquidités procurent aux *Big Pharma* une puissance de feu financière absolument colossale qu'ils utilisent en particulier pour tenter de ruiner, au moyen de coûteux procès à répétition, les plus modestes fabricants de génériques<sup>266</sup>» selon l'ancien rédacteur en chef du *Monde Diplomatique*

« L'objectif des grandes firmes consiste à retarder, par tous les moyens possibles, la date de péremption du brevet. Elles multiplient dans ce but le brevetage de compléments superflus de la molécule originale (un polymorphe, une forme cristalline, etc.) qui entraînent artificiellement le prolongement de leur contrôle sur le médicament et interdisent l'arrivée sur le marché des génériques équivalents<sup>267</sup>»

#### **MARCHAND** adj.

EN : **mercantile**

SYN : mercantile

DOM : éthique des soins

SOC: « La médication marchande des difficultés de l'existence... The mercantile medication of life's predicaments »

\* Le chant des sirènes commerciales (*commercial siren songs*) fait miroiter des pilules miracles contre l'obésité, le vieillissement, les malheurs, les tracas, les risques, la mort...

#### **MARCHANDISATION**

DOM : anthropologie médicale; éthique des soins ; eugénisme ; greffe d'organes ; reproduction

EN : **commodification**

EX : « La marchandisation des parties du corps humain... The commodification of human body parts »

#### **MARIAGE CONTRE NATURE**

EN : **unholy marriage**

EX : « L'homéopathie en pharmacie, un mariage contre nature<sup>268</sup> ... *Homeopathy in drug stores, an unholy alliance* »

#### **MATÉRIOVIGILANCE SCANDALEUSE**

SOC : Les rapports de l'enquête *Implant files* publiés fin 2018 par le *Consortium international des journalistes d'enquête* sont accablants ; plus de 250 journalistes d'enquête de 36 pays y ont contribué. Prothèses de hanche (on connaît le scandale des prothèses métal-sur-métal, enfin abandonnés), implants mammaires (on connaît la fraude des implants français PIP dont 18 000 porteuses durent les faire enlever), stents, pacemakers, défibrillateurs, soutiens vaginaux, implants hormonaux, tout y passe.

---

<sup>265</sup> Ignacio Ramonet 2009, site <http://www.legrandsoir.info/Mafias-pharmaceutiques.html>

<sup>266</sup> Ignacio Ramonet 2009, site <http://www.medelu.org/spip.php?article265>

<sup>267</sup> Ignacio Ramonet. <http://www.legrandsoir.info/Mafias-pharmaceutiques.html>

<sup>268</sup> <http://lacoupedhygie.fr/index.php/2017/07/19/lhomeopathie-na-rien-a-faire-en-pharmacie/>

Critères d'autorisation et surveillance après commercialisation quasi nuls, agences de réglementation captives du lobby des fabricants d'implants, et silence des professionnels (choyés) qui les posent sans poser de question. On met sur le marché des produits sans évaluation clinique. Les chirurgiens ne sont pas renseignés sur les complications rapportées aux fabricants et ils tolèrent cette omerta. Les agences refusent de divulguer les déclarations de matériovigilance même en invoquant la Loi sur l'accès à l'information.

\* En Europe des milliers de séquelles, d'invalidités, parfois de décès, sont demeurés confidentiels et les signalements de malfonctions ont triplé depuis durant les années '10. Toutefois la pression des fabricants a étouffé dans l'œuf un plan de resserrments réglementaires, soit de confier à l'Ema plutôt qu'aux fabricants les conditions d'AMM, quand le projet de la députée européenne Dagmar Roth-Behrendt fut défilé au Parlement en 2013. Plusieurs fabricants états-unis essaient leurs produits en Europe à cause d'une réglementation encore plus laxiste que chez eux; quand le BMJ compara l'AMM de 206 nouveaux dispositifs aux É.U. et en Europe, il découvrit que ceux approuvés d'abord en Europe souffraient près de 3 fois plus d'alertes et de rappels.<sup>269</sup>

\* On lira impérativement *The Danger Within Us: America's Untested, Unregulated Medical Device Industry And One Man's Battle* par Jeanne Lenzer<sup>270</sup> et sa recension en français<sup>271</sup>. Ainsi que toutes les publications du *Consortium* par ses membres  
EN : **scandalous medical device surveillance**

### MÉDECIN BAILLONNÉ

**gagged doctor**

\* Alain Braillon...

### MÉDECIN SUPPLÉANT

médecin remplaçant (CA)

\* Ces remplaçants sont des témoins privilégiés d'ordonnances irrationnelles ou non pertinentes dans leur contexte - Cette pratique expose au harcèlement par les collègues dont on remet en question les ordonnances les plus déraisonnables, si jamais on a le courage de le faire; par exemple ces produits prescrits 'à vie', tels qu'une statine, le clopidogrel, l'ésoméprazole, la duloxétine...<sup>272</sup> ou sans suivi, tels qu'un antidépresseur

**locum doctor**

### MÉDECINE GÉNÉRALE : RÉHABILITATION IMPÉRATIVE

EN : **rehabilitation of general practice is compelling**

EX : « The only hope for medicine lies with generalists. They are still much more likely to see you when you walk into their office and notice differences from one visit to the next. Faced with the consequences of a bunch of partialists [= overprescribing specialists] piling drug on top of drug so that people end up on 10 or 20 drugs per day, generalists are leading the push to de-prescribe. They have been the first doctors to rebel against guidelines, rating scales and Electronic Medical Records<sup>273</sup> ».

SOC : Ce sont des généralistes qui ont fondé et animent les revues *Prescrire* et *Médecine*, le *Formindep* et plusieurs blogs indépendants (atoute, ...), qui promeuvent la prévention quaternaire (Jamouille et coll.), qui sont le mieux placés pour constater les effets indésirables des produits prescrits par les spécialistes, qui dénoncent les travers de la pratique (Zaffran, ...) qui ont envie de déprescrire quand ils gèrent les affections de longue durée, qui connaissent les conditions de vie et le bilan médical et pharmaceutique des patients, qui dénoncent les directives cliniques aberrantes, les dossiers médicaux électroniques inadaptés...

### MÉDECINE HYPOCRATIQUE

EN : **Hypocratic medicine**

NOTE : version ironique d'une médecine qui n'applique plus les principes du Serment d'Hippocrate dont le Primum Non Nocere en matière de thérapeutique

<sup>269</sup> Diffusion numérique 28.11.2018 - <https://www.bmj.com/content/bmj/363/bmj.k4999.full.pdf>

<sup>270</sup> Little, Brown And Company; 2017 - ISBN - 10:0316343765 et 13:9780316343763

<sup>271</sup> <http://docteurdu16.blogspot.com/search?q=lenzer&x=0&y=0>

<sup>272</sup> Jacques Le Lann. Rev Prescrire 2010 ; 30(325) : 871

<sup>273</sup> <https://davidhealy.org/generalists-and-partialists/>

## MÉDECINE PERSONNALISÉE

Sens 1. Science et pratique médicale ciblée sur la génomique

EN : **personalized / precision medicine**

SOC : Pour l'instant il est constaté un échec quant aux résultats, un danger pour les participants, des marqueurs invalides, une dépense certaine, on la qualifie même d'attrape-nigaud<sup>274</sup>. Même si la mucoviscidose (fibrose kystique) et la myopathie de Duchenne sont liées à un gène, pas encore de traitement en vue<sup>275</sup>.

Sens 2. Pratique médicale centrée sur le patient.

Adaptation de la médecine factuelle au contextes médical et socio-économique du patient en pratique courante

EN : **patient-centered medicine**

## MÉDECINE PHARMACEUTIQUE

= Discipline médicale concernant :

- a) les aspects cliniques de la découverte, la mise au point, l'évaluation, l'enregistrement (AMM) des médicaments ;
- b) les aspects médicaux de leur promotion, leur réglementation, leur utilisation et leur surveillance après mise sur le marché.

Elle est pratiquée à l'intérieur d'une firme pharmaceutique novatrice mais aussi par des médecins à l'emploi de centres universitaires, d'agences du médicament ou de sociétés de recherche clinique à contrat. Les *médecins pharmaceutiques* sont des experts du médicament.

SOC : cette sous spécialité est reconnue par le Collège royal des médecins du Royaume-Uni. La FDA offre des stages de formation en collaboration avec l'industrie. Quelques universités dans différents pays décernent des diplômes dans cette discipline<sup>276</sup>. Les plus consciencieux tentent d'améliorer la rigueur et l'éthique du processus d'enregistrement et de surveillance après commercialisation, quitte à devoir confronter leurs supérieurs, voire à les dénoncer (à l'intérieur ou comme lanceurs d'alerte) et en risquant de perdre leur emploi ou d'être mutés hors-de-nuire...

EN : **pharmaceutical medicine**

## MÉDECINE PRÉVENTIVE

EN : **preventive medicine**

SOC : "La médecine préventive se joue pleinement des trois facettes de l'arrogance :

- a) Premièrement, elle est agressive dans sa quête *péremptoire* (autoritaire) d'individus indemnes de tout symptôme en leur disant ce qu'il faut faire pour rester en bonne santé
- b) Deuxièmement, elle est *présomptueuse*, tant elle est sûre que les interventions qu'elle défend feront en moyenne plus de bien que de mal à ceux qui l'accepteront et y adhéreront
- c) Enfin, la médecine préventive est *tyrannique* (dominatrice) dans ses attaques contre ceux qui remettent en question la valeur de ses *recommandations*"<sup>277</sup>»

« La description de David Sackett de la médecine préventive s'applique parfaitement aussi à son dévoiement en médecine prédictive et prescriptive. Son article paru en 2002 dans le *Canadian Medical Association Journal*) sous le titre *The Arrogance or Preventive Medicine* est fort instructif pour comprendre comment le système pousse structurellement la médecine vers des rôles qui ne sont pas les siens – et que nous ne devons pas accepter, tels que :

- a) son *arrogance*,
- b) son agir *présomptueux* et *impérieux*,
- c) les préceptes qu'elle n'a *aucune légitimité* à formuler,
- d) son incapacité à reconnaître ses *limites* et à accepter la *critique*,
- e) son rôle de rouage dans la machinerie du *profit industriel*, avec les médecins comme exécutants et victimes consentantes »<sup>278</sup>,

<sup>274</sup> JP Boissel et R Boussageon. Médecine 2015 ; 11(1) : 32

<sup>275</sup> Rouy et Léonard. Médecine 2015 ; 11(5) : 222

<sup>276</sup> <http://www.fpm.org.uk/>, consulté 8.8.2011 - « *Pharmaceutical medicine is branch of medical science that deals with the discovery, development, evaluation, registration, monitoring and medical aspects of marketing of drugs for the advantage of patients and public health*

<sup>277</sup> Iona Heath. BMJ 2009;338:b2529 - doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.b2529> (Traduction Formindep sur <http://cancer-rose.fr/presse/temoignage/>)

<sup>278</sup> Elena Pasca, 19.03.2012 - Site <http://pharmacritique.20minutes-blogs.fr/>

sans oublier les décideurs en santé publique qui, en plus de jouer le même rôle de complices consentants, assume souvent les coûts associés (e.g. pour certains vaccins et certains dépistages)  
f) elle est caractérisée par « L'immodestie des résultats, et des prétentions triomphalistes<sup>279</sup> »

### MÉDICAMENT DE SPÉCIALITÉ

EN : **specialty drug**

= destiné au traitement d'une maladie complexe, souvent chronique, ou rare

SOC : Lancées à des prix souvent inabordables, ils grèvent souvent les budgets ou demeurent simplement inaccessibles

### MÉDICAMENT EN QUESTION

Sens 1 : médicament remis en question

EN : **drug / medicine called into question**

Sens 2 : médicament d'intérêt / étudié / expérimenté / expérimental

EN : **drug of interest ; study drug**

### MÉDICAMENT LE PLUS VENDU

DOM : marketing

EN : **top selling drug ; top selling drug product**

SYN : médicament / spécialité en tête des ventes / aux meilleures ventes

NOTE : médicament *meilleur vendeur* est un calque inutile

### MÉDICAMENTS SOI-DISANT ANTI-ALZHEIMER

EN : **so called anti-alzheimer medicines**

DOM : psychogériatrie

SOC : « En octobre 2016 la *Commission de la transparence* au sein de la *Haute Autorité de santé* (FR) prône le déremboursement de quatre médicaments jugés inefficaces et représentant un gouffre financier pour la Sécu. L'efficacité est au mieux minimale, elle n'atteint pas en tout cas le seuil de pertinence clinique, et cela dans des études dont la durée n'a pas dépassé six mois...

De plus, la population qui y était étudiée n'était pas représentative de la population atteinte de la maladie d'Alzheimer : l'âge moyen était de 75 ans, les personnes qui souffraient de maladies associées étaient éliminées. Bref, la population était biaisée. Enfin, la Commission remarque qu'elle n'a aucune mesure de l'impact de ces médicaments au long cours...

Cela ne permet pas de savoir s'ils changent le destin des malades, en termes d'autonomie, de qualité de vie, ou de pouvoir choisir de rester à domicile. Les seuls effets observés l'ont été à partir d'une échelle de mesure des fonctions intellectuelles peu pertinente, et même sur cette échelle le seuil minimum n'a pas été atteint. Donc, efficacité au mieux extrêmement marginale, à court terme...

Les données de tolérance pointent des effets indésirables importants, notamment digestifs fréquents, cardio-vasculaires (potentiellement graves bien que peu fréquents), mais aussi des symptômes psychiques comme des cauchemars, des crises d'angoisse et, enfin, d'autres effets variés comme des crampes, des rhinites, pas forcément graves mais qui empoisonnent la vie quotidienne des malades<sup>280</sup> »

\* Une analyse pragmatique rigoureuse et une logique épistémique appropriée ont contribué à cette décision, néanmoins bien tardive. Et la ministre française de la santé Marisol Touraine décida - relationnistes industriels, leaders d'opinion et groupes de patients sponsorisés obligent - de continuer à rembourser. On verra ce que le gouvernement Macron fera

### MÈME

= Élément culturel reconnaissable répliqué et transmis par l'imitation du comportement d'un individu par d'autres individus... un élément d'une culture (prise ici au sens de civilisation) pouvant être considéré comme transmis par des moyens non génétiques,

<sup>279</sup> Bernard Cassou, cité par J Peneff, page 73

<sup>280</sup> [http://www.liberation.fr/france/2016/10/19/alzheimer-les-produits-prescrits-ne-sont-pas-utiles\\_1523050](http://www.liberation.fr/france/2016/10/19/alzheimer-les-produits-prescrits-ne-sont-pas-utiles_1523050)

en particulier par l'imitation

SOC : Les meneurs d'opinion sponsorisés sont d'efficaces transmetteurs de mêmes, ils prescrivent des nouveautés et toute la profession prescrit ces nouveautés, souvent à tort

EN : **meme**

NOTE : coined by Richard Dawkins

= a unit of cultural transmission, analogous to a gene. Genes transmit biological information, whereas *memes* are ideas that transmit cultural information; it behaves like a virus that moves through a population, taking hold in each person it infects. Just as some people blame their ill health on bad genes, it's time we blame the poor health of some of our public institutions on bad memes<sup>281</sup>

### MENEUR D'OPINION SPONSORISÉ

EN : **influential sponsored key opinion leaders(KOL); sponsored thought / knowledge leader**

« Knowledge leaders and key regulators who propagate bullshit are either on the dole from corporations and/or very wealthy industrial players or employed by them, as the primary force behind the sustained exaggeration of benefits over harms. The individual amped up by the power of corporate or obscene wealth players becomes a true force for the desecration of the truth<sup>282</sup> ».

### MERCENAIRE

SYN : expert embauché

EN : **hired gun**

« Seemingly independent *whore doctors were hired guns* for the company<sup>283</sup> »

SOC : « Des médecins experts se transforment en *mercenaires* pour l'industrie sans divulguer leurs liens d'intérêts », ce sont les *meneurs d'opinion* sponsorisés : voir cette ENTRÉE

### MESURES DÉRÉGULATRICES

EN : **deregulatory measures**

SOC : Les agences qui accélèrent les autorisations, retardent leur réactions aux signaux de pharmacovigilance et ne contrôlent pas l'envolée des prix, le font par la prise de *mesures dérégulatrices*

### MÉTHODES D'IMPUTATION

SYN : méthodes d'imputabilité

EN : **causality assessment methods**

DOM : pharmacovigilance

a) questionnaire chiffré : la méthode de Naranjo, avec échelle de rang à quatre niveaux

b) questionnaire narratif : la méthode de l'Oms avec échelle de rang à six niveaux

c) table de décision : méthode française officielle (Dangoumau et Bégaud), échelle à cinq niveaux

d) approche bayésienne du groupe d'Arlington (Lane, Hutchinson, Kramer, Naranjo) basée sur les probabilités conditionnelles<sup>284</sup>: la meilleure en principe, mais trop lourde à appliquer; pour expertiser un cas litigieux ou publier un signal important; échelle continue de 0 à 1

e) approche bayésienne simplifiée par des échelles analogues visuelles<sup>285</sup>; non adoptée parce que trop exigeante

f) intuition, jugement global non structuré de cliniciens expérimentés : utilisée chaque jour par les cliniciens bien avisés et consciencieux qui doivent décider de continuer, réduire ou interrompre un produit suspect; cependant insuffisante pour rapporter une observation clinique aux instances appropriées; faut l'accompagner d'arguments précis

g) le jugement global (aussi appelé *introspection globale, intuition quantifiée*) de pharmacovigiles bien formés après prise en compte de tous les critères d'imputation possibles

### MÉTHODOLOGISTES ET PANELS DE DIRECTIVES

DOM : guides de pratique; psychopharmacologie

EN : **methodologists and guideline panels**

---

<sup>281</sup> Alan Cassels, evidencenetwork, 2012

<sup>282</sup> Warren Bell, 2017

<sup>283</sup> David Healy, Deadly Medicines, page 100

<sup>284</sup> Hutchinson TA, Lane DA. Assessing methods for causality assessment of suspected adverse drug reactions. J Clin Epidemiol 1989; 42: 5-16

<sup>285</sup> Hoskins RE, Mannino S. Causality assessment of adverse drug reactions using decision support and informatics tools. PDS 1992; 1: 235-249

« Our findings (about major depressive disorders) lend support to Institute of Medicine’s recommendation for including methodological experts , and they are also consistent with Eccles et al. who noted that multidisciplinary groups generally make more conservative recommendations than guideline development groups comprised only of content experts<sup>286</sup> »

SOC : pour tempérer l’opinion biaisée de cliniciens experts de contenu en COI, il faut ajouter à ces panels des experts en méthodologie, sans oublier des omnipraticiens, des infirmières, des représentants des patients, des assureurs publics...

## MEURTRES CAVIARDÉS

EN : **redacted homicides**

DOM : psychopharmacologie ; complicité d’agence

EX : La lecture du blogue d’un américain militant contre la surmédicalisation des enfants devrait interpellier tout généraliste qui suit des patients sous psychotropes ou en prescrit, et fait confiance au complexe pharmaco-gouvernemental de son pays<sup>287</sup>. Ce père de famille déjà sensibilisé fut particulièrement piqué quand on voulut prescrire un psychostimulant à son bambin qui venait d’entrer à la maternelle.

Une fois qu’il eut péniblement appris à déchiffrer les bilans trimestriels des notifications du programme national de pharmacovigilance, le papa s’enquiert des incidents *mortels* soupçonnés d’être liés aux psychostimulants et déniche presque 2.000 signalements en pédiatrie.

Et voilà qu’il tombe sur le terme *homicide*, qui à sa grande surprise était inscrit dans plus de 700 signalements associés à des psychotropes. En 2014 il soumet à l’agence une requête en vertu de la *Loi sur l’accès à l’information* (FOI Act) pour obtenir copie des déclarations. Dix mois plus tard, aucune réponse. En 2015 il enclenche une poursuite contre la FDA et est inondé par 3.000 pages de documents en moins de 3 mois.

Sauf que des centaines de pages sont majoritairement ou entièrement caviardées. Un porte-parole gouvernemental explique qu’il s’agit de « l’exemption de confidentialité » appliquée très exceptionnellement à la Loi sur l’accès à l’information. En agissant ainsi l’agence viole pourtant ses propres lois (règle 21 CFR 20.81). Suivent des récits de situations cliniques authentiques :

### Vignette 1.

Par son acharnement, ce papa curieux et dérangeant découvre que le 12 avril 2016 la FDA avait livré, dans un *Rapport périodique de pharmacovigilance* à son *Comité consultatif de pédiatrie*, une information troublante qu’on refusait de lui transmettre et qui relatait le meurtre commis par une fillette de 10 ans exposée à la lisdexamfétamine (Vyvanse™ ; Elvanse™ en Suisse).

Il avait auparavant seulement reçu le rapport # 10 21 34 69 (caviardé pour les intrus et renuméroté !) mais l’information sensible du rapport # 10 21 34 68 (l’original non caviardé) se lisait comme suit :

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

Le 13.4.2016, le papa indigné dénonce la situation auprès de l’assistant du Procureur général des É.-U.. Celui-ci répond le surlendemain que la FDA avait décidé de retirer (sic) les détails du cas de son site web, rien de moins. Et la veille le fabricant venait de soumettre un dossier d’AMM pour le Vyvanse en comprimés à mâcher (plus faciles à consommer par les jeunes enfants).

Un peu plus tôt l’agence avait approuvé l’Adzenys XR-ODT, premier comprimé à délitement buccal d’amphétamine pour les enfants Tdah, et dont le Résumé des caractéristiques du produit incluait « L’anxiété, l’hostilité, l’agression, et l’idéation suicidaire ou *homicidaire* ».

<sup>286</sup> Cosgrove et al. *Psychother Psychosom* 2017; 86: 168–170

<sup>287</sup> Andrew Thibault, 2016 sur <http://www.madinamerica.com/2016/05/the-fda-is-hiding-reports-linking-psych-drugs-to-homicides/>

Cette spécialité fut homologuée comme bioéquivalent de l'Adderall XR™ qui étrangement ne contient pas en 2015 l'idéation homicide dans sa monographie bien que la l'idéation suicidaire y soit. L'idéation *homicidaire* est maintenant libellée pour le Vyvanse™ depuis 2012 (aux É.-U. ; mais pas encore au Canada en 2015) ; cet ajout protège le fabricant contre les poursuites.

Vignette 2 :

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

Vignette 3 :

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

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

Vignette 4 :

La déclaration # 61 79 785 décrit l'auteur d'une tuerie-suicide au Kentucky comme étant un homme de 47 ans traité par fluoxétine, lithium, témazépam et trazodone. L'agence en avait caviardé les détails mis à part le suicide du patient et le fait qu'un inconnu avait transmis au *BMJ* des documents internes d'entreprise compromettants et présumés « égarés » durant le procès:

« Les documents reçus par le *BMJ*, et supposément égarés durant la cause *Wesbecker 1994*, découlaient d'un recours au nom des victimes d'une fusillade en milieu de travail en 1989. Joseph Wesbecker armé d'une AK-47 abattit 8 personnes, en blessa 12 autres et se tua. M. Wesbecker, déprimé depuis longtemps, avait commencé à prendre de la fluoxétine un mois avant la tuerie »

Cette tragédie inspira le journaliste d'enquête John Cornwell à écrire le livre *The Power to Harm* en 1998 aux éditions Penguin. Les survivants et parents des décédés poursuivirent le fabricant du Prozac™ mais 9 sur 12 jurés lui donnèrent raison en 1994. Sauf que le juge eut des doutes et en 1997 fit avouer au fabricant avoir secrètement conclu une entente avec les plaignants durant le procès<sup>288</sup>.

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

---

<sup>288</sup> Jeanne Lenzer. FDA to review « missing » drug company documents. *BMJ* 2004; 330: 7

SOC : Ce n'est pas normal...

a) D'avoir à recourir à la diatribe d'un parent perspicace pour renforcer la suspicion d'*homicidalité* médicamenteuse et apprendre que la plus grande agence du médicament au monde caviardait des notifications dérangeantes pour l'industrie.

b) Qu'après réception de notifications probantes, l'on procrastine tellement avant de les ajouter au RCP, surtout quand elles révèlent des incidents de grande importance clinique ou sociétale. Si l'intention de l'agence est de protéger la réputation des fabricants et la sienne auprès des observateurs indépendants, on peut dire qu'elle rate ses cibles.

c) De constater que l'idéation homicide associée à un médicament particulier puisse être nouvellement libellée dans un pays sans l'être promptement par toutes les autres autorités nationales.

d) Que les médecins légistes appelés à élucider un suicide ou un homicide n'envisagent pas systématiquement la possibilité d'un lien de causalité quand des psychotropes sont décelés dans le sang en concentrations suffisantes.

En pratique généraliste il convient, avant de prescrire certains psychotropes, de penser au risque fréquent de rebond ou de ainsi qu'aux risques très rares d'akathisie, de violence, de suicide, voire d'homicide, et d'en informer les personnes concernées. Et de relire la version courante du RCP qui réserve parfois de mauvaises nouvelles dans la section de pharmacovigilance.

Pour bonifier sa formation continue, on peut lire le *Deadly Psychiatry and Organised Denial* de Gøtzsche, assurément livre de l'année 2015 en psychopharmacologie et dont la traduction aux Presses de l'Université Laval (*Psychiatrie mortelle et déni organisé*) est une lecture impérative dans ce domaine.

## MINIMALISATION DU RISQUE

EN : **risk minimization**

DOMAINE 1 : précautions - réglementation

SOC : Un plan de *réduction des risques* médicamenteux propose des précautions, des mesures à prendre quant à l'indication, la durée, la dose, le contexte... et relève des bonnes pratiques de prescription. Mais quand un tel plan est nécessaire, c'est souvent à la suite d'une pharmacovigilance défectueuse lors d'une AMM accordée trop hâtivement par laxisme réglementaire; il est alors souvent mieux de s'abstenir de le prescrire.

DOMAINE 2 : éthique rédactionnelle

SOC : réduire / cacher l'importance du risque est une forme de communication trompeuse, comme accorder une moindre importance aux risques d'EIM dans un RCP afin de promouvoir l'utilisation d'un médicament dans un contexte où il est avéré dangereux. C'est une composante de la *conflation* (inflation du rapport bénéfice-risque dans la conclusion). - « Dominique Dupagne a souligné cette distinction en prenant pour exemple les risques, pour le fœtus (malformations) et l'enfant (troubles de développement), de l'exposition à l'acide valproïque durant la grossesse<sup>289</sup> »

## MISE EN GARDE EN ÉVIDENCE

DOM : pharmacovigilance ; réglementation ; monographie

EN : **black box warning (FDA) ; prominent / major warning**

SYN : mise en garde préminente / majeure

= libellée en début du RCT, en caractères gras et encadrée d'un trait noir.

## MISE EN MARCHÉ

EN : **marketing**

SYN : mercatique ; marketing ; commercialisation

NOTE : diffère de *mise sur le marché* ou AMM, une entité réglementaire

---

<sup>289</sup>Dominique Dupagne sur atoute.org le 26.2.2016 -

[http://www.atoute.org/n/article338.html?utm\\_source=feedburner&utm\\_medium=email&utm\\_campaign=Feed%3A+atoute%2FrxvG+%28Atoute.org%29](http://www.atoute.org/n/article338.html?utm_source=feedburner&utm_medium=email&utm_campaign=Feed%3A+atoute%2FrxvG+%28Atoute.org%29)

## MISE SUR LE MARCHÉ

Voir AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

## MISSION IMPOSSIBLE

EN : **impossible mission**

SOC : Bien prescrire en toute circonstance, notamment pour le généraliste, est devenu *mission impossible* en pays développés à cause de la complexité de la médecine contemporaine, de la débauche de médicaments commercialisés et d'une promotion tous azimuts.

Prescrire *moins* demeure un pas dans la bonne direction. Chapeau bas aux praticiens qui jouent d'abord leur rôle de *soignants* quand on est malade, n'importe où, n'importe quand, en urgence comme au long cours, et qui tiennent, souvent à bout de bras, les régimes de soins de première ligne, notamment dans les systèmes publics.

Le praticien, contrairement à celui qui écrit ces lignes, agit et lutte quotidiennement car il confronte des problèmes concrets : une bureaucratie déconnectée, les mystères de la maladie mentale et de la mort, les incertitudes biomédicales, la promotion fallacieuse et corruptrice, les spécialistes péremptoires et surpayés, les directives cliniques conflictuelles, les attentes irréalistes des patients / clients, et j'en passe.

## MISSIONS DES HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

= soins; enseignement; recherche; expertise - « La mission d'évaluer et surveiller les médicaments est d'une telle importance qu'elle doit être reconnue au même titre que les soins, la recherche et l'enseignement, et qu'elle justifie une reconnaissance particulière des *experts*<sup>290</sup> »

## NÉGLIGENCE UNILATÉRALE

\* Prescrire sans se préoccuper – avant qu'ils surviennent ou après leur survenue – des EIM, c'est comme présenter le syndrome de négligence unilatérale caractéristique de certains AVC. Ce prescripteur est un pharmacothérapeute hémiparétique

EN : **unilateral neglect**

## NEUROLEPTIQUES DE FORCE

DOM : déontologie ; psychiatrie ; consentement

EN : **forced neuroleptics**

« The UN Special Rapporteur on Torture has stated: “ ... forced administration of *neuroleptics* and other mind-altering drugs is a form of torture.” The Human Rights Committee found “psychiatric experiments and forced injection of tranquilizers ... to constitute inhuman treatment.”

Patients and witnesses confirm this. Adverse effects of (misnamed) “antidepressants” and “antipsychotics,” imprudently prescribed, include akinesia, metabolic, serotonin and neuroleptic malignant syndromes, dyskinesia, death, substance/medication-induced disorders mimicking mental illnesses, brain shrinkage, akathisia, inner tension, torment or torture, feeling of impending doom, restlessness with worsening depression, toxic hallucinations, suicide, aggression, and homicide. Genetically compromised metabolizers who experience adverse drug reactions receive forced injections.

Prescribers are educated by *ghostwritten guidelines* to prescribe multiple drugs in large doses when their makers cannot promote them legally because safety and efficacy have not been established in children... Australian Human Rights Commissioner Ed Santow says "When a person is detained in prison, a mental health facility, anywhere, they remain human."<sup>291</sup> »

SOC : Les campagnes de dépistage, chez l'adulte comme chez l'enfant, sont trop souvent le prélude d'un usage abusif et sans consentement

## NICOTINE ANTITABAGIQUE

DOM : addiction ; remboursement public

---

<sup>290</sup> Debré & Even, 2011. Site <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/114000141/> - Rapport officiel sur la réglementation du médicament en France

<sup>291</sup> Communiqué par Yolande Lucire, 2017, psychiatre légiste (AU)

SOC : L'addiction à la nicotine est remise en question comme seul mécanisme de l'accoutumance et la *fume (smoking)* demeure un mystère pour un tabacologue expert français<sup>292</sup>. Il se demande pourquoi la santé publique rembourse allègrement et sans hésitation les patches de nicotine alors que l'efficacité contre la fume au long cours est modeste ou incertaine, et que la dépendance au tabagisme s'étend bien au delà de la nicotine car cigarette, cigare, pipe, chique, prise, snus et cigarette électronique (même à zéro nicotine) ont tous leurs adeptes et ceux-ci ne changeraient pas leur formulation préférée.

Ce point de vue rejoint l'observation que la majorité des *défumeurs réussis (successful smoking quitters)* le font le plus souvent par volonté ou contrainte médicale ou sociale, que par une béquille pharmacologique (nicotine, bupropion, varénicline) même si l'Hygiéniste en chef étatsunien (*Surgeon General*) déclarait en 1988 que le tabagisme est pure addiction nicotinique.

EN : **smoking cessation nicotine**

### NNT : COMMENT EXPLIQUER SON USAGE

NDT : *expliquer* dans les deux sens du terme

a) L'argument : Le formatage trompeur d'une amélioration en risque relatif plutôt qu'absolu dans un groupe traité par un médicament expérimental, est courant dans les revues savantes et moins savantes. On sait que le *nombre nécessaire de traiter* est l'inverse de l'amélioration absolue. Si le taux de guérison est de 2% (0,02) sous placebo et de 3% (0,03) sous traitement, le risque relatif de guérir est 1,5 fois ou 50% plus élevé, en *divisant* 3 par 2. Mais l'amélioration en termes absolus n'est que de 1% (0,01) en faveur du médicament en *soustrayant* 2 de 3. Le NNT est donc de 100 (1 / 0,01) et 99 patients ne seront pas guéris mais exposés aux risques, aux contraintes et aux coûts.

L'expression en risque relatif est appropriée en attitude *explicative* quand on interprète les résultats d'un essai clinique pour évaluer le degré de confiance dans un lien de causalité avec l'exposition au produit testé, mais le formatage en risques absolus est impératif quand on procède à l'analyse *pragmatique* des résultats en vue d'aider à prendre une décision médicale. Quand une agence du médicament autorise une nouveauté sur la base d'un risque relatif statistiquement significatif, elle commet un mélange des genres erroné et l'AMM devient trompeuse ; on devrait exiger que le produit testé soit supérieur et à un degré suffisant *en termes absolus* pour contrer tangiblement les effets indésirables, les contraintes et les coûts de ladite nouveauté.

b) Une analogie: Pour vaincre une innumération assez répandue même chez les soignants, imaginons qu'un monsieur achète 1 billet de lotterie et apprend qu'il a 1 chance sur 1 million de gagner le gros lot cette semaine là. Son épouse achète 2 billets et a donc 2 chances sur 1 000 000 de gagner ; son risque relatif de gagner est donc 2 fois (ou 100%) plus élevé que celui de son mari. Mais elle n'a vraiment en termes absolus que 1 chance sur 500 000 de gagner cette semaine là et la différence entre l'achat de 1 billet ou 2 billets n'est pas de 100% mais de 0,0002% (1/500 000)

EN : **how to explain the use of the NNT**

### NNT-SEUILS: TROUVEZ L'ERREUR (QC)

DOM : lipidologie ; statinothérapie

EN : **NNT-Thresholds : Find The Error**

EX : « l'INESSS (QC) a procédé en 2017 à une analyse supplémentaire d'une méta-analyse publiée par Cochrane en 2013. Le nouveau NNT calculé pour le risque cardiovasculaire de faible à modéré (sans comorbidité augmentant le risque CV) est de 117 sur 5 ans [ donc 585 patients-année ] alors que celui associé au risque élevé (avec comorbidités) est de 46 [ sur 5 ans, donc 230 patients-année ]...

Pour tenir compte de la fidélité (*compliance*) au traitement par statines observée au Québec dans une cohorte rétrospective de personnes assurées par le régime public d'assurance médicaments (RPAM), un NNT ajusté selon la persistance au traitement par statine a été calculé. En prévention primaire chez des patients à risque faible ou modéré, un NNT ajusté selon la persistance de 146 [sur 5 ans, donc **730 patients-année**] a été obtenu alors que celui des patients à risque élevé passe à 53 [sur 5 ans, donc **265 patients-année**] <sup>293</sup> »

SOC : La conclusion logique à visée pragmatique devrait être de *ne pas recommander* la statinothérapie car en prévention primaire il faudrait traiter 730 patients (266 450 comprimés) durant une année (729 patients demeurant sans bienfait) pour retarder d'un an l'apparition d'un événement cardiovasculaire - fatal ou non - chez un patient, ce qui équivaut à un retard

<sup>292</sup> Robert Molinard, Médecine 2015 ; 11(3) : 108

<sup>293</sup> <https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/INESSS-AvisStatines.pdf>

moyen de **12 heures** par année de traitement si on répartit ce bénéfice parmi 730 statinisés.

En prévention secondaire il faudrait traiter 265 patients (96 725 comprimés) durant une année (264 patients demeurant sans ce bienfait) pour retarder d'un an l'apparition d'un événement cardiovasculaire fatal ou non chez un patient, ce qui équivaut à un retard moyen de **33 heures** par année de traitement si on répartit ce bienfait parmi 265 statinisés.

Ce très mince bénéfice - encore plus mince si on se limitait à la mortalité cardiovasculaire et la mortalité toutes causes, et si on admettait que les NNT en clinique sont plus élevés qu'en conditions expérimentales - doit être mis en balance contre tous les EIM avérés par notification spontanée et enquêtes de pharmacovigilance (plus de 15% de myopathies de toutes sortes et effet négatif sur l'exercice, hyperglycémie, troubles mnésiques, insuffisance rénale, interactions médicamenteuses, effet nocébo de l'étiquetage, etc.), ainsi que contre tous les couts directs mais surtout indirects (cholestérolémies de dépistage et de suivi, consultations médicales de suivi...)

À tous ces gens qui prescrivent en se basant sur un NNT annualisé de 100, demandons leurs s'ils achèteraient une police d'assurance qui ne couvre chaque année que 1 sur 100 assurés.

#### **NOMBRE NÉCESSAIRE DE DÉPISTER ; NND**

EN : number needed to screen ; NNS

DOM : analyse pragmatique ; épistémologie

#### **NOMBRE NÉCESSAIRE DE TRAITER ; NNT**

EN : number needed to treat ; NNT

DOM : analyse pragmatique; épistémologie

#### **NOMBRE NÉCESSAIRE DE VACCINER ; NNV**

EN : Number needed to vaccinate ; NNV

DOM : analyse pragmatique; épistémologie

#### **NOMBRE NÉCESSAIRE POUR NUIRE ; NNH**

SYN : nombre nécessaire de traiter pour nuire<sup>294</sup> / pour mener à un EIM chez un exposé

EN : **number needed to harm ; NNH**

DOM : analyse pragmatique; épistémologie

NOTE : L'emprunt du sigle anglais NNH est accepté en français.

= C'est l'inverse de l'augmentation du risque *absolu* d'un EIM, lequel est la *différence* entre le taux chez les exposés et le taux chez les témoins. On l'accompagne de son intervalle de confiance. On le calcule pour un EIM en particulier, ou pour un critère combiné de nocivité. La contrepartie est le NNT, nombre nécessaire de traiter pour rendre un service médical, pour être bénéfique à un exposé.

#### **NON-CONFORMITÉ INDUSTRIELLE EN PHARMACOVIGILANCE**

SOC : Lors d'une inspection régulière en 2012 chez la firme Roche, l'Ema constate une *non-conformité* incroyable : 80.000 notifications d'EIM (dont 15.000 événements fatals) n'avaient pas été transmises à l'agence<sup>295</sup>. Omission non sanctionnée.

EN : **industrial ADR reporting non-compliance**

#### **NON-PRÉCÉDEMMENT MÉDICAMENTÉ**

SOC : la délocalisation des essais cliniques en pays pauvres permet le recrutement rapide de participants sans médication (ils n'en ont pas les moyens). Par contre le consentement est souvent non éclairé, le risque de fraude plus élevé et dans certains pays le métabolisme médicamenteux est différent des pays où le produit sera commercialisé

EN : **drug naive**

#### **NORMALISATION : CRÉDIBILITÉ DES ORGANISMES**

EN : **credibility of standardisation / normalisation bodies**

<sup>294</sup> JL Montasruc, BIP31.fr 2016 ; 23(2) : 15

<sup>295</sup> *Prescrire* 2012 ; 32(349) : 853, citant [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) consulté le 26.7.2012

\* les organismes qui définissent (a) les critères d'anormalité – et les seuils d'une indication de normaliser – de variables biologiques comme la glycémie, la tension, la lipidémie, l'humeur, la densité osseuse, etc., ou encore qui définissent les obligations vaccinales, les dépistages souhaitables et autres mesures sanitaires, se doivent d'être dignes de foi et au dessus de tout soupçon. Ces organismes normalisateurs doivent justifier scientifiquement leurs recommandations, sans influence d'intérêts particuliers et toujours en vue de l'intérêt public, et doivent présenter l'état de la question, les sources documentaires, l'argumentation et les conclusions.

#### NOTICE PATIENT

SYN : notice d'information destinée au patient (FR); feuillet d'information du patient (CA); notice (au) patient (EMA); notice du produit; notice d'emballage / d'utilisation / d'emploi

EN : **patient package leaflet**; patient information sheet; medication instructions / guide / sheet

DOM : Pharmacie – Réglementation – Qualité de l'information

= document d'information inclus dans le conditionnement secondaire (boîte) ou délivré au client, pour qu'il consomme le produit de façon sécuritaire

« La *notice patient* est un document plus particulièrement destiné au patient, contenu dans la boîte du médicament et constituant une des annexes de la décision d'AMM, basé sur le *libellé (monographie ; RCP)*, est destinée aux patients (ou aux proches, aux dispensateurs) et doit accompagner le conditionnement ou une publicité :

La présentation graphique et le choix du libellé de l'information sont des facteurs essentiels de la qualité de la notice d'un médicament. Ces deux éléments sont d'importance égale et doivent être soigneusement examinés avant de soumettre les notices aux tests de lisibilité. Le libellé des informations doit permettre la compréhension des messages et le bon usage du médicament. Pour l'optimisation rédactionnelle on s'attachera :

- a) à éviter tout langage complexe et, *a fortiori*, le jargon médical
- b) à transcrire toutes les informations en langage courant non spécialisé
- c) à utiliser des phrases courtes
  
- d) à accompagner les noms chimiques des substances (en particulier dans la section concernant les interactions médicamenteuses), d'une explication compréhensible de leur effet thérapeutique
- e) à exprimer les effets indésirables avec un libellé compréhensible par les patients, suivi du terme médical correspondant entre parenthèses
  
- f) à privilégier le recours à des énumérations avec puces
- g) à présenter clairement les risques aux patients et les précautions d'emploi à respecter ; les explications (incluant la fréquence des effets indésirables) sont utiles pour les patients et permettent de replacer les risques dans leur contexte
  
- h) à fournir aux patients l'information de façon à ce qu'elle puisse être aisément mise en application, notamment en situation d'urgence (réaction anaphylactique, par exemple) »<sup>296</sup>

#### NOTIFICATION D'UNE OBSERVATION CLINIQUE

SYN : déclaration / rédaction / signalement / annonce (CH) d'une observation clinique d'EIM

NOTE : *rapport* est un anglicisme inutile

= L'action de rédiger l'observation clinique (dans un formulaire, voire un compte-rendu) et de transmettre le formulaire renseigné (*completed*) à un programme agréé de pharmacovigilance ou au fabricant. Aussi, l'action de déclarer un EIM dans une présentation aux collègues, une publication savante, une communication à la presse, un message dans un réseau social...

EN : **case reporting of an ADR**

EX : « La rédaction d'une observation clinique prend plus d'une demi-heure... *The reporting of a case takes more than a half-hour* »

#### NOTIFICATION OBLIGATOIRE

DOM : pharmacovigilance

---

<sup>296</sup> Afssaps/Ansm (FR)

EN : **compulsory reporting**

SOC :

- a) Le degré d'obligation varie d'un pays à l'autre tant pour les industries que pour les professionnels
- b) Dans les pays où elle est dite obligatoire, la qualité et le quantité ne sont pas sensiblement meilleures que dans les autres pays; l'obligation manque de réalisme et est pratiquement inapplicable sur le terrain
- c) La notification spontanée demeure un devoir *déontologique* quand l'EIM est grave et inattendu, surtout si la *valeur de signalement* est grande; l'exemple, la formation et la conscience sociale font mieux qu'une obligation demeurant virtuelle
- d) En pharmacovigilance d'entreprise, la réglementation est beaucoup plus exigeante mais les retards et les 'oublis' ne sont pas sanctionnés par les autorités ou le sont trop tard et trop timidement (ex. : par de simples réprimandes)

### NOTIFICATION PAR LES PATIENTS

EN : **direct patient reporting ; self-reporting**

DOM : pharmacovigilance

SYN : autodéclaration ; déclaration / notification directe

HIST : En 2014 elle est autorisée dans 44 programmes nationaux de pharmacovigilance et mène à environ 10% des notifications ; introduite en Australie, c'est aux É.-U. qu'elle est la plus active<sup>297,298,299</sup>

a) L'informativité (i.e. complétude) et l'imputabilité (ie. confiance dans la causalité), donc la qualité, sont comparables à celles des notifications par les professionnels

b) Comme le vocabulaire des patients diffère du jargon médical, la transposition en termes conformes à la codification internationale MedDRA exige honnêteté et bon jugement

c) Les patients rapportent surtout les EIM affectant leur qualité de vie, notamment en psychiatrie

d) Les patients déclarent parfois des EIM inattendus, ce qui contribue à leur *valeur de signalement*

### NOTIFICATION SOLLICITÉE

DOM : pharmacovigilance organisée

EN : **solicited / prompted reporting**

SYN : déclaration encouragée

EX : « Un effet indésirable à déclaration sollicitée »

NOTE : Après réception d'un signal, un centre national de pharmacovigilance qui prend ses responsabilités peut réagir en alertant les prescripteur et en recommandant de surveiller la survenue et la déclaration de cet EIM

### NOTIFICATION SPONTANÉE EN LIGNE

SYN : télédéclaration (des EIM)

DOM : pharmacovigilance

SOC: notifier est un devoir déontologique du clinicien témoin quand l'EIM est grave et inattendu (non libellé dans le RCP)

a) <http://www.bip31.fr/declarationenligne.php> (FR)

EN : **online spontaneous reporting<sup>300</sup>; e-reporting; in line reporting ; telereporting (of ADRs)**

a) Department of Health: Therapeutic Goods Association (AU)

b) Food and Drug Administration: MedWatch (US)

c) Health Canada (CA)

d) Pharmacovigilance Centre (NZ)

e) RxISK.org (International)

f) Yellow Card (UK)

<sup>297</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24748428>

<sup>298</sup> Prescrire 2011 ; 31(334) : 590

<sup>299</sup> Blenkinsopp et al. Br J Clin Pharmacol 2006 ; 63(2) : 148

<sup>300</sup> <https://knowyourdrugs.org/report/>

## NOTIFICATION SPONTANÉE ET IMPUTATION : UNE RÉHABILITATION S'IMPOSE

DOM : épistémologie

NOTE : 25 médicaments à visée amaigrissante ont été retirés du marché entre 1964 et 2009, et 80% de ces retraits ont été fondés sur la notification spontanée<sup>301</sup>

SOC : le discours ambiant qui dénigre la valeur de la notification spontanée bien conduite, alimenté par les firmes et relayé par les autorités, est que les seules sources fiables pour déterminer l'imputabilité sont les essais contrôlés et les enquêtes structurées de grande taille. Ce discours, en plus d'être fautif sur le plan épistémologique, a pour effet de retarder encore plus la décision de retirer du marché ou d'imposer des mises en garde sévères quand la balance bénéfico-torts devient négative; en effet, le délai médian entre les premiers signaux et les retraits du marché prend souvent une décennie<sup>302</sup>.

### EN : **rehabilitation of spontaneous reporting and causality assessment is compelling**

« Anecdotal reports are generally regarded as providing poor quality evidence... However a well documented anecdotal report can provide convincing evidence of a causal association and further verification is not needed... Some are either irrefutable or demonstrable with a high level of confidence<sup>303</sup> »

« Causal assessments in pharmacovigilance can occur at the level of both the individual case report and the case series, and achieve a critical evidentiary mass... The more definitive is the evidence per case, the lower is the number of cases needed... It may be possible to pin down causally a drug-event association with sufficient certainty with only a few cases if certain causality features are well documented<sup>304</sup> » according to an expert clinical pharmacologist and pharmacovigilance (UK), also editor of *The Meyler's Side Effect of Drugs, an Encyclopedia of ADRs and Interactions* and a pharmaceutical physician, also safety officer for a Big Pharma (USA)

« An entire science has been lost here – the science of adverse events / drug wrecks. Doctors have no training in establishing when it is possible to say that drug X is causing problem Y. They are told that RCTs tell them what a drug causes. The irony of this is that with most drug wrecks the causal chain is commonly so clear, so lacking in ambiguity, there is no need for an RCT<sup>305</sup> », according to an expert psychopharmacologist who also is a historian, scientist, author and psychiatrist

## NOTIFICATION SPONTANÉE OBLIGATOIRE

EN : **compulsory spontaneous reporting**

DOM : réglementation ; pharmacovigilance

HIST : quelques pays ont décrété des règlements obligeant les médecins à déclarer aux autorités *tous* les effets indésirables inattendus (*unlabeled*), mais ils ne sont pas appliqués ni sanctionnés, pour trois raisons :

- a) telle que formulée la règle n'est pas réaliste ; l'obligation ne devrait porter que sur les observations cliniques à grande valeur de signalement (totalement inattendus et à forte imputabilité)
- b) la profession jouit d'une certaine impunité sinon d'une impunité certaine à cet égard
- c) le taux de notification où elle est dite 'obligatoire' n'y est pas supérieur à celui des autres pays.

## NOTIFICATION SPONTANÉE, LA

= *Système*, programme national structuré de notification spontanée des effets indésirables (soupçonnés d'être) médicamenteux par les professionnels de santé et autres, conduit par une agence du médicament pour surveiller les produits de santé déjà commercialisés non seulement chimiques mais aussi physiques (dispositifs...) et biologiques (vaccins...).

C'est une méthode de surveillance passive (*passive surveillance*) mais elle doit être bien organisée pour remplir son rôle : produire et valider des signaux, entreprendre des enquêtes de pharmacovigilance (*drug safety investigations*), déclencher des alertes, émettre des avis, imposer des restrictions ou mises en garde voire des retraits du marché

EN : **spontaneous reporting**

---

<sup>301</sup> Prescrire 2017 ; 37(400) : 105

<sup>302</sup> Ibidem

<sup>303</sup> Aronson & Hauben. BMJ 2006 ; 333 : 1267

<sup>304</sup> Hauben & Aronson. Drug Safety 2007 ; 30(8) : 645

<sup>305</sup> David Healy blog, 12.11.2017

SOC : Elle doit être le pilier principal de la surveillance après commercialisation mais est souvent le parent pauvre des agences. On doit la réhabiliter et la supporter avec empressement car elle est irremplaçable comme source de *signaux* de pharmacovigilance et c'est elle – et non la pharmaco-épidémiologie et encore moins les essais cliniques – qui a mené au plus grand nombre de retraits du marché de produits dangereux ou mortels, bien que les fabricants et leurs collaborateurs tentent souvent de nous convaincre du contraire. Des milliers de patients lui doivent la vie à travers le monde. Si 27 produits dangereux ou mortels furent retirés au Canada depuis 1997, c'est en très grande partie grâce à la notification spontanée par des médecins socialement consciencieux. La FMC et la conscience sociale en sont les déterminants majeurs.

SOC : Le devoir de déclarer est d'ordre éthique, ce que Blaise Pascal avait déjà exprimé dès le 17<sup>e</sup> siècle : On n'a qu'à remplacer *douze fontaines* par 'cent médicaments', *tout le monde* par 'les prescripteurs' et *une ville* par 'la patientèle'... « *Si j'étais dans une ville où il y eût douze fontaines, et que je susse certainement qu'il y en a une qui est empoisonnée, je serais obligé d'avertir tout le monde de n'aller point puiser de l'eau à cette fontaine; et, comme on pourrait croire que c'est une pure imagination de ma part, je serais obligé de nommer celui qui l'a empoisonnée, plutôt que d'exposer toute une ville à s'empoisonner*<sup>306</sup> »

### NOTIFICATION SPONTANÉE, UNE

= Document contenant la description de l'observation clinique d'un événement indésirable soupçonné d'être d'origine médicamenteuse et soumis à une autorité administrative (agence du médicament, centre de pharmacovigilance)

EN : **spontaneous report**

SYN : signalement / rapport spontané ; déclaration / annonce (Suisse) spontanée

SOC: Plusieurs constatent que l'une des causes de la sous-notification des EIM inattendus et graves est la lourdeur des formulaires à remplir et à soumettre aux centres de pharmacovigilance; certains ont proposé des formulaires abrégés, qui demeureront provisoires ou encore mèneront à un échange plus poussé entre pharmacovigiles et notificateurs quand l'observation clinique semble à première vue avoir *valeur de signalement*.

« Il faudrait améliorer les procédures déclaratives (*reporting procedures*) actuellement beaucoup trop lourdes, les adresser électroniquement et les cibler seulement, dans ce premier temps, sur :

- (a) la DCI suspecte et la dose,
- (b) la pathologie (l'événement indésirable) et son degré de gravité,
- (c) l'âge;
- (d) la pathologie de fond (*underlying disease*);
- (e) la comédication.

Si nécessaire, les pharmacovigiles demanderaient ensuite des informations complémentaires<sup>307</sup> – Un formulaire abrégé de notification (*short reporting form*) s'impose.

### NOVATEUR

EN : **novel**

DEF : interestingly new ; unusual ; more innovative than just *new*

NOTE : ne pas confondre avec *nouveau* (new)

EX : Le premier de la classe des benzodiazépines était un médicament *novateur*, les successeurs n'étaient que *nouveaux*

SOC : Dans la promotion des produits d'imitation et des quasi-copies, *novateur* est souvent utilisé à tort au lieu de *nouveau* ; *novateur* devrait être réservé aux innovations thérapeutiques tangibles ou aux nouvelles classes pharmacologiques

### NUIT DE TERREUR (CA)

NOTE : Titre du premier chapitre du livre MOURIR SUR ORDONNANCE du député fédéral Terence Young, aux Éditions Écosociété

DOM : *Médicament mortel – Santé Canada*

« Vanessa s'élançait en direction des escaliers avant de retomber brusquement en arrière. Sa tête percuta le plancher avec un bruit sourd, comme si une main géante invisible l'y avait poussée. Elle était toute molle, muette, inerte et pâle...

Un terrible pressentiment m'a envahi. J'ai placé mon index sur sa carotide. Je ne sentais aucun pouls, aucun battement. Rien. Les secours arrivent: - Prenait-elle des médicaments? – Elle prend du Prepulsid™ (cisapride) pour apaiser ses ballonnements –

<sup>306</sup> Blaise Pascal (1623-1662). Pensées. Oeuvres Complètes, Paris : Seuil ;1963, - page 640

<sup>307</sup> Debré et Éven, Rapport, 2011

Autre chose? – Non »<sup>308</sup>

Épilogue : le 6 novembre 2014, grâce à la ténacité de Terence Young, député fédéral du parti Conservateur en Ontario, le parlement canadien obtient la sanction royale de la *Loi visant à protéger les Canadiens contre les drogues dangereuses* dite *Loi de Vanessa*<sup>309</sup>

SOC : Reste à voir si elle sera appliquée. En 2017 on ne voit aucun progrès ni en transparence ni en rigueur ni en intention politique de mettre en place des règlements applicables et appliqués; une preuve de plus que Santé Canada continue de protéger l'industrie au lieu des victimes actuelles et futures d'effets indésirables.

EN : **A Night of Terror (CA)**

NOTE : First chapter of *DEATH BY PRESCRIPTION*, a book by Canadian MP Terence Young

« She jumped up to head back upstairs and in midair fell back, hitting the back of her head on the carpeted floor with a thump, as if she had been pushed by a giant invisible hand. She was limp, silent, motionless, and pale. A feeling deep inside me told me something was terribly wrong. I put my index finger to her carotid artery. I could feel no pulse, no beat, nothing...

Then they arrived : - Was she on any medication? – Yes, she takes Prepulsid™ (cisapride) to help her with bloating – Is she taking anything else? – No »<sup>310</sup>

Épilogue : thanks to the tenacity of Terence Young, the Canadian parliament passed the bill, short-titled *Protecting Canadian from Unsafe Drugs Act (Vanessa's Law)*, obtaining Royal Assent on 6.11.2014<sup>311</sup>

SOC : However Cochrane expert Tom Jefferson writes in 2016 : « Canada passed a transparency law in 2014, Vanessa's Law. Its spirit is that of allowing the public greater understanding of how decisions on pharmaceuticals are made, but the law was left to the regulator (Health Canada) to apply. At present it looks as if getting ingots out of Fort Knox may be easier »<sup>312</sup>

In 2017, called-for regulations have yet to be developed and implemented

## OBSERVANCE

SYN : fidélité ; compliance *emprunt facile* ; adhérence / adhésion *moins recommandés*

SOC :

a) L'observance par le patient doit demeurer rationnelle et ne pas être appliquée aveuglément. Le patient sous AINS qui découvre que ses selles ont noirci ne doit pas continuer son observance du produit (suspect) prescrit ; par exemple le patient exposé à un antibiotique de type fluoroquinolone qui commence à avoir mal au mollet doit cesser immédiatement pour éviter une rupture du tendon d'Achille...

b) On sait que les patients les plus fidèles aux directives de leur médecin ont un meilleur pronostic, même quand ils prennent un placebo. C'est le phénomène de *l'utilisateur sain* (healthy user effect), facteur de confusion important lors de l'interprétation des essais cliniques contrôlés. Dans ce contexte l'observance relève de la méthodologie

c) « Prendre son médicament est un acte social », basé sur différents facteurs : la confiance ou une décision partagée ; la peur et la docilité ; la publicité directe et indirecte ; l'illettrisme général ou sanitaire. Dans ces sens, l'observance relève de la pharmacologie sociale

d) quand l'industrie finance directement ou indirectement des études sur l'observance liée à ses produits, ce n'est pas pour améliorer la santé mais pour améliorer les ventes, car il en coûte moins cher pour promouvoir l'observance chez des patients déjà traités que pour promouvoir les ordonnances chez de nouveaux patients. L'observance est un thème cher au marketing.

EN : **compliance** ; adherence ; fidelity

<sup>308</sup> Titre du premier chapitre de : Terence H. Young. Mourir sur ordonnance. Montréal : Écosociété; 2011 - 352 pages – Préfacé par Jean-Claude St-Onge auteur de *l'Envers de la pilule*

<sup>309</sup> <http://www.parl.gc.ca/LegisInfo/BillDetails.aspx?Mode=1&billId=6365510&Language=F>

<sup>310</sup> Terence H. Young. *Death by prescription*, Toronto : Key Porter Books; 2009 - 374 pages, page 16

<sup>311</sup> <http://www.parl.gc.ca/LegisInfo/BillDetails.aspx?Mode=1&billId=6365510&Language=E>

<sup>312</sup> <http://www.cebm.net/access-trial-data-done-dusted/>

= Patient's *adherence* to doctors advice, tests and treatments, to a drug prescription; taken as directed ; faithful *adherence* by the patient to the prescriber's instructions<sup>313</sup> - « Refers to patients staying on the prescriptions they are given and refilling them<sup>314</sup> »

NOTE : Compliance can become coercitive : « *Compliance* is indeed a pernicious concept which devalues patients and leaves the hubris of doctors dangerously exposed. It derives from the foundation of medical science within a modernist rationality, which seeks to identify general rules that can be applied to standardised situations. However, in the care of patients, doctors attempt to apply general rules to particular individuals in situations that are never standard and where there is no single right answer...

When doctors exploit their power and claim a monopoly of relevant knowledge, the autonomy, dignity, and even legal rights of patients may be compromised. This inappropriate use of power is reflected in the concept of *compliance*, which embodies the belief that 'doctor knows best' and implies that patients' responsibility is simply to follow medical advice »<sup>315</sup>

#### OBSERVANCE PAYANTE ET ASSOCIATION DE PATIENTS (É.-U.)

\* que ce soit d'emblée ou au fil des ans, une association de patients qui accepte l'argent des firmes devient redevable envers elles. Il en coûte moins cher aux promoteurs de s'assurer de la fidélité des patients déjà exposés à leurs produits rentables que de financer une promotion auprès des prescripteurs

##### profitable compliance and patient association

« About year 2000 a teenaged arthritis sufferer created an online community to help patients like himself. It grew into a global charity, with a *lucrative* side effect: It also helped drug companies make money. The mission of the *Global Healthy Living Foundation*—improving the quality of life for those with chronic diseases—included motivating people to take, and keep taking, their prescription drugs. Doctors call that “compliance.” For the charity's founder, no longer a teenager, it meant opportunity. “*Compliance* is a revenue generator,” GHLF President Seth Ginsberg said in separate speeches to employees of Pfizer Inc. and Johnson & Johnson in 2010. For years, Ginsberg's charity sought contributions from drugmakers, touting a hefty “return on investment” and “higher profits.” Pfizer, J&J and at least 10 other pharmaceutical companies became donors<sup>316</sup>. »

#### OBSTRUCTIONISME

SYN : rajeunissement

DOM : pharmacoéconomie ; abus des brevets

EX : 247 brevets pour un seul produit (Humira) qui généra en 2017 des revenus mondiaux de 18 G \$ pour Abbvie

EN : **evergreening** ; product hopping

= Patenting or marketing strategies to extend the period of patent protection or effective period of market exclusivity, which are considered to be unjustifiable and therefore abusive. In some cases, for example, this might involve the filing of multiple, often successive, patent applications on minor and insignificant variants or indications of the same compound<sup>317</sup>. Or the marketing of slightly modified follow-on drugs<sup>318</sup>. It is widespread in USA (about 80% of NDAs in 2005-2015) and mostly used after marketing.

EX : Humira world revenues were 18 billion in 2017, and 247 patents had been obtained<sup>319</sup>

#### OBSTRUCTIONISME *Brevets*

SYN : rajeunissement

EN : **evergreening**

= patenting or marketing strategies to extend the period of patent protection or effective period of market exclusivity, which are considered to be *unjustifiable* and therefore *abusive*. In some cases, for example, this might involve the filing of multiple, often successive, patent applications on minor and insignificant variants or indications of the same compound<sup>320</sup>, also known as *patent thickets*, to block copycat versions of their drugs from gaining market share. Or the marketing of slightly modified *follow-*

<sup>313</sup> <http://www.who-umc.org/graphics/25301.pdf>

<sup>314</sup> Joseph Dumit. *Drugs for life*, page 83

<sup>315</sup> Iona Heath. *BMJ* 2003; 327: 856

<sup>316</sup> [https://www.bloomberg.com/news/articles/2019-04-26/pharma-funded-charity-touted-higher-profits-for-drugmakers?utm\\_campaign=KHN%3ADailyHealthPolicyReport&utm\\_source=hs\\_email&utm\\_medium=email&utm\\_content=72117988&hsenc=p2ANqtz-IXmRz8a4PYtQeXFezEU8PPAbw5uTjllJhmyOVNldq15dx\\_WddGldzU4ErCzn\\_8ZsC4vfBwz740tzZ4xT\\_OxxJrq2jjw&hsmi=72117988](https://www.bloomberg.com/news/articles/2019-04-26/pharma-funded-charity-touted-higher-profits-for-drugmakers?utm_campaign=KHN%3ADailyHealthPolicyReport&utm_source=hs_email&utm_medium=email&utm_content=72117988&hsenc=p2ANqtz-IXmRz8a4PYtQeXFezEU8PPAbw5uTjllJhmyOVNldq15dx_WddGldzU4ErCzn_8ZsC4vfBwz740tzZ4xT_OxxJrq2jjw&hsmi=72117988)

<sup>317</sup> UN Access to medicines report 2016

<sup>318</sup> Vernaz et al. *PLoS Med* 2013 - <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001460>

<sup>319</sup> Lown, 2018 - <https://lowninstitute.org/news/blog/one-drug-247-patents-12-billion/>

<sup>320</sup> UN Access to medicines report 2016

on drugs<sup>321</sup>.

« A classic pharma tactic to prolong the market exclusivity of a drug, and in doing so its profitability, for as long as possible, which passes exorbitant (unnecessary) costs on to payers<sup>322</sup>. »

### OMERTA EN VACCINOLOGIE

EN : **vaccine-land omerta**

« BMJ have just bravely run a piece by Peter Doshi on the funding of vaccine propaganda groups. Few people other than Peter could have pulled off something like this. Others would be too scared. Still the impression left is that everything would be fine if there were transparency about the sources of funding and conflicts of interest. The real problem is that **in vaccine-land its not possible to mention harms**.

There can be no discussion of the fact that HPV vaccine causes problems, flu vaccines are for the birds, the Swine Flu vaccine caused narcolepsy, hundreds are suing Merck as a result of the shingles vaccine, and earlier iterations of the MMR were withdrawn because the authorities accepted they were causing problems. Not only is there a denial that there could be any problems but vaccine proponents have become thuggish and fascist, with alt-health diatribes turning up in the most unexpected of places – the Guardian (UK). It's enough to make anyone who believes in vaccination despair.

The analysis of the growing vaccine resistance in healthcare professionals pays no heed to this. It scolds us for not telling the public that the safety of vaccines is monitored thoroughly – when this is **self-evidently not true**.<sup>323</sup> »

### ON S'EN PREND AUX ENFANTS

DOM : pédopsychopharmacologie; dépistage; médicaments mortels; usage inapproprié

SYN : on s'acharne sur les enfants

EN : **suffer the children**

« One of the best symbols is what we are doing to children. There have been roughly 30 controlled trials of antidepressants in children labelled as being depressed – all negative. The Prozac trials the most negative of the lot. Yet prescriptions for antidepressants are soaring among teenagers, especially girls, so that they may now be the most commonly prescribed drugs in this age group.

This is because of hints of efficacy and a sustained campaign to turn the evidence that there are harms – every trial done shows an excess of suicidal events on active treatment over placebo – into a “controversy”. The average doctor has been led to believe this is just an arcane dispute among academics.

Nothing of consequence in the real world. In the real world children's mental health services are close to collapse because, despite money being poured in, children are waiting so long to be seen that given antidepressants by family docs – to help tide them over – they are attempting suicide while waiting. They then get seen by services who have no sense the suicide attempts might be drug induced and they get treated for something they don't have.

Meanwhile, the money going into children's services goes into screening, and auditors and managers rather than clinicians in an effort to ensure adherence to guidelines. The only reason things could be going wrong is non-adherence to the guidelines – guidelines that say give Prozac.<sup>324</sup> »

### ONCOTHÉRAPIES DE DERNIER RECOURS

SOC : Les nouveautés de 2<sup>e</sup>, 3<sup>e</sup> voire 4<sup>e</sup> recours depuis quelques décennies se sont avérées scandaleusement trop chères, et décevantes dans leur efficacité et leur tolérance sur le terrain en termes de qualité + quantité de vie car souvent approuvées trop rapidement, de façon laxiste, sur des critères intermédiaires plutôt que cliniques et importants pour le patient, en étudiant des patients homogènes qui ne correspondent pas à ceux rejoints en pratique courante, sans double insu, sans comparateur, et sans présenter les bénéfices et les risques en termes absolus (NNT et NNH). Les agences du médicament acceptent de plus en

---

<sup>321</sup> Vernaz et al.; PLoS Med 2013 - <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001460>

<sup>322</sup> <https://www.jmcp.org/doi/full/10.18553/jmcp.2019.18366>

<sup>323</sup> David Healy 13.11.2017 - <https://davidhealy.org/raiders-of-the-lost-drug-wreck/>

<sup>324</sup> David Healy, 13.11.2017 - <https://davidhealy.org/raiders-of-the-lost-drug-wreck/>

plus les autorisations temporaires d'utilisation en oncologie mais transforment ainsi les cancéreux en 'cobayes' et détournent l'argent nécessaire aux soins palliatifs de qualité.

EN : **last resort cancer therapies**

### OPIOÏ= LES VRAIS COUPABLES DE LA CRISE (É.-U., CA)

DOM : corruption des politiciens ; mise en marché mensongère

SOC : La publicité trompeuse (*deceitful advertising*) fait partie des techniques de mise en marché. Aux É.-U. en 2015 la dépendance et l'abus des narcotiques, ordonnancés (codéine, fentanyl) ou non (opiacés synthétiques commandés par internet...), prenaient des proportions épidémiques, la mortalité par surdose y dépassant celle due aux accidents de la route (33 000, dont environ la moitié par produits ordonnancés). Des analystes blâment la rapacité des fabricants, la complicité des élus et le laxisme dans l'autorisation de nouveaux opioïdes. C'est la collectivité qui paie réparer les dégâts : urgentologues, toxicologues, travailleurs sociaux, antagoniste naloxone. Purdue et trois cadres ont été condamnés au pénal en 2007 à 634,5 M \$ pour *marketing mensonger et illégal* menant à la dépendance à leur opioïde OxyContin et aux décès par surdose d'oxycodone en usage détourné »

EN : **The real culprits of the opioid crisis (USA, CA)**

Purdue and three executives paid \$634.5 M in criminal fines in 2007 for misleading and illegal promotion leading to addiction to their opioid OxyContin and deaths by overdose of misused oxycodone (USA)

« Big corporations, not street dealers, are the true authors and profiteers of the opioid crisis. The true criminals of the opioid crisis: Big Pharma. If Trump really wanted to help, he'd put the noose around drug-making and selling giants like Purdue Pharma, McKesson, Insys Therapeutics, Cardinal Health, AmerisourceBergen, and others. The president knows this, in a way. These companies "contribute massive amounts of money to political people," he said at a press conference in October 2017 — even calling out Mitch McConnell, who was standing beside him, for taking that money. Pharmaceutical manufacturers were "getting away with murder," Trump complained in the same speech.<sup>325</sup> »

« Purdue introduced the prescription drug OxyContin in 1996 and marketed it as safer and less addictive than other opioids. This is now seen by many as the beginning of the opioid crisis in Canada.<sup>326</sup> »

### ORDONNANCE RATIONNELLE : DIX COMMANDEMENTS

"Tu traiteras selon le niveau de risque plutôt que selon le niveau de facteurs de risque.

Tu feras preuve de prudence en ajoutant d'autres médicaments à la polymédication existante.

Tu ne tiendras compte des avantages des médicaments que dans le cadre d'études comportant des critères d'évaluation précis.

Tu ne te prosterner pas devant des critères de substitution car ce ne sont que des idoles

Tu n'adoreras pas les cibles de traitement chiffrées, car ce ne sont que les créations de comités.

Tu appliqueras une pincée de sel à la réduction des risques relatifs, quelle que soit la valeur de *P*, car les participants d'où ils proviennent peuvent n'avoir que peu de relation avec ta clientèle quotidienne.

Tu honoreras les Nombres Nécessaire de Traiter (NNT), car c'est là que repose l'information pertinente pour le patient et les coûts du traitement.

Tu ne verras pas de visiteurs médicaux, et tu ne convoiteras pas un colloque éducatif dans un cadre luxueux.

Tu partageras les décisions sur les options de traitement avec le patient à la lumière des estimations des risques et des avantages probables chez l'individu.

Tu honoreras le patient âgé, car même si c'est là que résident les niveaux de risque les plus élevés, il en va de même pour les plus grands dangers de nombreux traitements "<sup>327</sup>

EN : **rational prescribing ten commandments**

### ORDONNANCE RENOUEVABLE

SOC : « Une ordonnance ne se renouvelle pas, elle se réévalue !<sup>328</sup> » - On doit vérifier l'observance, les EIM, l'effectivité, l'indication, la dose, la comédication, la comorbidité

<sup>325</sup> D Ghanem, 7.4.2018 - <https://www.alternet.org/drugs/if-you-want-kill-drug-dealers-start-big-pharma>

<sup>326</sup> Joel Lexchin, 2018 - [https://theconversation.com/how-big-pharma-deceives-you-about-drug-safety-94888?utm\\_medium=email&utm\\_campaign=Latest from The Conversation for April 13 2018&utm\\_content=Latest from The Conversation for April 13 2018+CID\\_d36145ecb595e4b506ec198b0719d6f0&u](https://theconversation.com/how-big-pharma-deceives-you-about-drug-safety-94888?utm_medium=email&utm_campaign=Latest from The Conversation for April 13 2018&utm_content=Latest from The Conversation for April 13 2018+CID_d36145ecb595e4b506ec198b0719d6f0&u)

<sup>327</sup> John Yudkin cité par Richard Lehman. <http://blogs.bmj.com/bmj/2012/01/03/richard-lehmans-journal-review-3-january-2012/>

<sup>328</sup> Pascal Goncalves. *Prescrire* 2017 ; 37(406) : 631

EN : **repeat / renewable (drug) prescription**

« A prescription is not renewed, it is re-evaluated ! »

### ORDONNANCES INAPPROPRIÉES EN DÉMENCE AVANCÉE

DOM : fin de vie ; hébergement médicalisé de longue durée

Dans un Chsld canadien (Ehpad / FR), une enquête de prévalence portant sur 9 298 patients de plus de 65 ans montre que 100% étaient exposés à au moins un produit inapproprié durant sa dernière année de vie, 86,3 % l'étaient durant les 120 derniers jours et 45 % durant la dernière semaine. Les plus fréquentes classes étaient les soi-disant antidémence (63,6 %) et les hypocholestérolémiants (47,8%)<sup>329</sup>.

EN : **questionable prescriptions in advanced dementia**

### ORDONNANCES MAL INFORMÉES

SYN : ordonnances mal renseignées

DOM : mauvaises pratiques de prescription

SOC : Une analyse dialogique de 422 entrevues médicales (à Montréal<sup>330</sup>) a confirmé la pauvreté des échanges médecin-patient concernant les ordonnances, qu'il s'agisse de médication en cours, de renouvellement ou d'ordonnance initiale. Dans 56% la posologie n'était pas abordée, dans 80% l'effet attendu (objectif thérapeutique) n'était pas expliqué, dans 92% les EIM (pharmacovigilance) n'étaient pas mentionnés, et dans 85% on ne demandait pas son avis (décision partagée) au patient

EN : **ill informed prescriptions**

### ORIENTATION DE LA RECHERCHE

DOM : eugénisme ; transhumanisme ; pharmacocéconomie ; génothérapie ; biotechnologie

EN : **research orientation**

SOC : « Biotech, rapidly becoming ever more sophisticated, may be the most powerful cultural force the world has known — and it looks increasingly unfair. Forms of eugenics, in vitro fertilization, and the transformations of our very genes and cells into profitable biologic medicines for *investor-first* culture are already being normalized, and inequalities are therefore accelerating. Indeed, the “artificial world” of biotech, rather than an equitable cultivating force in society that promotes access to medicines and health for the poor and disenfranchised, is enhancing the wealth of elite scientists and their lawyers, while making medicine far more expensive and harder to afford.<sup>331</sup> »

### OSTÉOPOROSE ET DIPHOSPHONATES

EN : **osteoporosis and bisphosphonates**

NOTE: La densité osseuse n'est qu'une des composantes de la solidité osseuse. Il n'existe pas de standard international pour la densité osseuse mesurée par DEXA ; le dépistage, encouragé par les pharmaceutiques, mène à une surmédication inefficace. Un apport suffisant en calcium et vitamine D ne suffit pas et il est essentiel d'éviter les chutes par l'exercice physique, un environnement sécuritaire et l'arrêt de médicaments qui y exposent.

Chez ceux qui prennent des diphosphonates en prévention primaire, 5% sont des gagnants (ils évitent une fracture), 44% sont traités inutilement (subissent une fracture quand même) et 51% sont des perdants (n'auraient pas eu de fracture de toute façon)<sup>332</sup>... [ et paradoxalement quelques-uns subissent une fracture fémorale médicamenteuse dite atypique] ; d'autres EIM rares comme l'ostéonécrose maxillaire (ou auriculaire) et le cancer de l'oesophage sont très graves. Les chutes causent plus de 90% des fractures de hanche et 80% des autres types et l'activité physique pourrait réduire de moitié les chutes<sup>333</sup>.

SOC : La prévention quaternaire protégée d'une pharmacologie pseudo-préventive par diphosphonates

### OÙ VA L'ARGENT ? *Pharmaco-économie*

EN : **where does the money go ? (USA)**

\* Des économistes ont calculé où vont les 100 \$ US que le citoyen américain assuré dans le privé paie en pharmacie (prix au détail) pour une ordonnance en 2017 : environ 58 \$ vont au fabricant et 31 \$ aux intermédiaires. Le profit net sur les 100 \$ du consommateur est de 15 \$ pour le fabricant et 8 \$ pour les intermédiaires (3\$ à l'assurance, 3 \$ à la pharmacie, 2 \$ à la gestion

<sup>329</sup> Matlow et al. 2017 - <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jgs.14844/full>

<sup>330</sup> Richard et coll. *Éthique Publique* 2006 ; 8(2) : 37

<sup>331</sup> Jim Kozubek. <https://lareviewofbooks.org/article/trouble-big-science/#!>

<sup>332</sup> Gilbert Welch, *Overdiagnosed*

<sup>333</sup> Adriane Fugh-Berman

des prestations)<sup>334</sup> – Un milliard de vente au détail représente 580 M de revenu dont 150 M de profit net pour le fabricant

\* En 2002 on estimait que le prix en sortie d'usine (*ex-factory price*) équivalait à 30 fois le coût de fabrication<sup>335</sup> le plus souvent sous-traité au tiers-monde

#### PAIR AIDANT

EN : **peer helper**

DOM : psychopharmacologie ; déprescription

SOC : En psychopharmacologie, les schizophrènes rétablis après une période de lourdes médications souvent forcées, peuvent devenir d'efficaces *pairs aidants* pour ceux qui ont besoin de soutien afin de 'vivre sans traitement' après rémission<sup>336</sup>

#### PANNE DE LA RECHERCHE PUBLIQUE

EN : **breakdown of public research**

#### PARTENARIATS UNIVERSITAIRES

SYN : partenariats académiques *emprunt sémantique répandu*

« Tant que les *universités*, chroniquement sous-financées, encourageront les partenariats avec des firmes subventionnaires, la porte restera grande ouverte pour la poursuite de la *corruption* de la recherche scientifique<sup>337</sup> » peut on lire dans *Le Devoir* en 2009 sous la plume d'un éminent pharmaco-économiste canadien, Marc-André Gagnon

« Le *Clinical Trial Services Unit* (CTSU) d'Oxford est le groupe de statisticiens de loin le plus favorable aux statines et pour cause, car, malgré ses apparences officielles et publiques, la CTSU est une officine privée, certes liée par contrat à la *Radcliffe Infirmary* d'Oxford, qui lui confère son apparence publique... mais il est pour la plus grande part, et de loin, financé statutairement par Merck Sharp & Dome et au cas par cas, par les firmes GSK, AZ et BMS, fabricants des statines. Le CTSU fut fondé par Richard Doll, lourdement condamné avant sa mort pour **malversations** (*embezzlement*) et **falsifications** graves »<sup>338</sup>

\* Les mondiales du médicament « obligent les universités à passer sous les fourches caudines de leurs exigences, à travers des contrats léonins ... ses managers s'intoxiquent eux-mêmes sur la valeur clinique de leurs produits, à travers des essais cliniques faussés par leurs propres services »<sup>339</sup>

« Merck Canada a annoncé le 3.9.2013 l'octroi aux quatre facultés de médecine du Québec de subventions totalisant 16 M \$. McGill, ainsi que l'Université de Montréal, l'Université de Sherbrooke et l'Université Laval recevront chacune 4 M \$ afin de soutenir des volets de la recherche translationnelle en santé dans des domaines où demeurent des 'besoins médicaux' non comblés (sic) »...

Et ni Merck ni le Québec sont des exceptions... '*translationnelle*' pourrait aussi signifier le *transfert* de fonds publics pour combler les besoins des industries et de leurs collaborateurs ... Mais rien n'oblige plus que les subventions dites sans restrictions ou à des fins de 'formation', demandez aux psychologues l'explication ...

Le 10.10.2014, Servier Canada annonce le don de **750 000 \$** à la faculté de pharmacie de l'Université de Montréal. L'annonce est faite par la veuve de Jacques Servier,<sup>340</sup> milliardaire décédé le 16.4.2014 avant la fin de son procès au pénal en France pour sa responsabilité *criminelle* dans la *morbidité* et la *mortalité* liées au Mediator™, un des plus grands scandales pharmaceutiques à survenir en France au cours des dernières décennies<sup>341</sup>...

<sup>334</sup> <http://healthaffairs.org/blog/2017/06/13/follow-the-money-the-flow-of-funds-in-the-pharmaceutical-distribution-system/>

<sup>335</sup> Graham Dukes. *Lancet* 2002 ; 360 : 1682

<sup>336</sup> Alain Karenthi, *Prescrire* 2017; 37(403) : 391

<sup>337</sup> *Le Devoir*, 4 septembre 2009, section Opinion

<sup>338</sup> Philippe Even. <http://www.lanutrition.fr/bien-dans-sa-sante/les-maladies/le-cholesterol/polemique-sur-l-arret-des-statines.-le-commentaire-du-pr-even.html>

<sup>339</sup> Othmar Keel, page 141, citant Philippe Even préfaçant Marcia Angell

<sup>340</sup> Les Diplômés, Université de Montréal, automne 2014, page 29

<sup>341</sup> [http://www.huffingtonpost.fr/2014/04/16/affaire-mediator-laboratoires-servier-mort-jacques-servier-chronologie\\_n\\_5161796.html](http://www.huffingtonpost.fr/2014/04/16/affaire-mediator-laboratoires-servier-mort-jacques-servier-chronologie_n_5161796.html)

Plus de 10 000 personnalités appuient en 2015 'Le manifeste des 30'<sup>342</sup>: « Les représentants du laboratoire Servier déclarent devant les micros vouloir indemniser les victimes du Mediator™, leurs avocats sont engagés dans une guérilla juridique qui désespère les malades, dont certains sont mourants. Dans le même temps, certains médecins poursuivent leurs partenariats institutionnels avec Servier, malgré les éléments graves qui pèsent sur cette entreprise et son comportement inacceptable »

L'argent n'aurait pas d'odeur dans les milieux universitaires ? C'est ce qu'on constate un peu partout, et pas seulement en pharmaceutique, aussi en tabacologie, en agroalimentaire, en écologie air/sol/eau, en vaccinologie, en énergie, en armement (plus de la moitié des ingénieurs aux É.-U. travaillent directement ou indirectement pour la Défense), en matériel médical. On ne mord pas la main qui nous nourrit...

#### **PARTICIPANTS EN PHASE I**

\* Eux sont véritablement des cobayes. Les incidents graves sont rarissimes, du moins ceux divulgués

#### **EN : phase I participants**

"First in man" studies are different: here the risks are greater (than Phases II, III and IV) and the picture is more stark. A drug, which has only been previously tested in animals, is given to a small number of healthy and disease-free people, mostly men, often unemployed, who then undergo painful, embarrassing and risky procedures – for money<sup>343</sup> »

#### **PATERNITÉ D'ARTICLE**

##### **EN : authorship**

SOC : Quand les auteurs sont des prête-noms (*ghosted authors*) et que l'article est écrit anonymement par des rédacteurs anonymes (*ghostwriters*) pour le compte d'un sponsor de l'étude, on parle de rédaction en sous-main (*ghostwriting*). Le non respect de la paternité d'article se rapproche du plagiat et ne devrait pas être toléré par les revues savantes.

VOIR : RÉDACTEUR ANONYME

#### **PATHOCLAVARDAGE**

##### **EN : sicko-chatting**

NOTE : équivalent anglais utilisé par Manon Niquette<sup>344</sup>

DEF : « The uses that people make of forums and interactive websites in order to share stories about their health and wellness problems and, hence, to locate themselves in public narratives to which they will in turn contribute as a resource for the formation of a collective identity<sup>345</sup> »

SOC : Prudence, de faux malades introduits par l'industrie peuvent raconter leurs maladies et leurs guérisons par un nouveau produit dit miraculeux, quand le marketing a besoin d'un coup de pouce pour mousser les ventes

#### **PATIENT AVERTI** *Littérature sanitaire*

SYN : patient bien futé / avisé

= bien informé et sage, face à ses maladies et à la médecine et ses interventions

EN : **wise / smart patient**

#### **PÉNURIE DE MÉDICAMENT**

SYN: rupture d'approvisionnement / de stock

SOC : Elle peut être temporaire (problème de production en usine) ou permanente (cessation de production). Elle peut être involontaire ou volontaire, mais seul le fabricant le sait. Elle peut concerner des médicaments essentiels (ce qui la rend inacceptable pour la santé publique) ou non essentiels.

Quand elle est volontaire, il peut s'agir d'un stratagème pour justifier une augmentation des prix lors de la remise à disposition (ce qui gruge les budgets publics de santé). Il peut aussi s'agir d'une stratégie pour lancer un produit d'imitation (me-too) plus rentable qu'un produit qui arrive en fin de brevet. « Il faut sans cesse rappeler aux firmes qu'un de leurs rôles fondamentaux et quotidiens est d'approvisionner les officines et les hôpitaux sans rupture de stock »<sup>346</sup>

« En vaccinologie, dépendre d'une seule usine de production mondiale en situation de monopole ou quasi-monopole est un

<sup>342</sup> <http://www.formindep.org/LE-MANIFESTE-DES-30.html>

<sup>343</sup> Ben Goldacre, *The Guardian*, 2010

<sup>344</sup> *Revue Internationale sur le Médicament*, vol.3, 2010

<sup>345</sup> Manon Niquette. [http://hal.univ-lille3.fr/docs/00/83/58/18/PDF/axe\\_2\\_colloque\\_cmn\\_niquette.pdf](http://hal.univ-lille3.fr/docs/00/83/58/18/PDF/axe_2_colloque_cmn_niquette.pdf)

<sup>346</sup> *Rev Prescrire* 2011 ; 31(337) : 855

choix des firmes, un choix clairement contraire à l'intérêt général ... En infectiologie en 2017 selon l'Ansm, les anti-infectieux et les vaccins (> 100) ont représenté > 20% des > 500 ruptures de stock de médicaments d'intérêt majeur.<sup>347</sup>»

EN : **drug / stock shortage**

### PHARMA-CO-DÉPENDANCE

NDT : néologisme proposé en 2017<sup>348</sup>. Les 13 'co' de la *pharma-co-dépendance* sont : conflit d'intérêt, coalition, collaboration, collusion, complaisance, complicité, compromission, confluence, congruence, connivence, convergence, copinage, corrosion...  
SOC: « On soupçonne souvent les agences du médicament de *collusion* avec les sociétés pharmaceutiques »<sup>349</sup> - « L'industrie croit qu'elle ne peut survivre et prospérer qu'avec une forme de *corrosion*, de *corruption* lente et subtile, à l'aide de demi-mensonges, et à laquelle se prêtent trop de médecins<sup>350</sup>»

La dépendance est surtout financière, mais aussi politique et intellectuelle : on finit par penser comme les firmes quand on les cotoie de trop près, comme le font les autorités, les éditeurs, les journalistes, les associations de défense des malades ou de promotion de la santé.

Elle entraîne des liaisons dangereuses, pour la santé du public et les dépenses reliées, entre l'industrie et la profession. Cette situation de conflit d'intérêt mène au dévoiement du savoir médical et pharmaceutique et à une médicalisation et une médication sociétales inutiles voire nuisibles sanitaires, et désastreuses pour les budgets publics de santé...

Les méga-firmes exercent ainsi une dangereuse emprise sur la pensée et la documentation médicale, et ne cessent de noyauter les institutions professionnelles (associations, fondations, corporations), universitaires (recherche clinique, formation permanente) et associatives (associations de malades, fondations)

Que l'on soit politicien en campagne électorale, décideur en politique pharmaceutique, gestionnaire d'une agence du médicament, responsable d'une institution médicale ou universitaire, responsable de formation ou soi-même prescripteur, accepter l'argent des 'grosses pharmas' c'est courir le risque de devenir *pharma-co-dépendant*...

C'est courir le risque que ce qui commence par une simple *collaboration* devienne une *complicité* avec les objectifs d'une industrie en panne d'innovation tangible et qui, depuis trois à quatre décennies, se rabat sur un marketing énergique basé sur la sur-médicalisation et la sur-médication en passant par la manipulation du savoir médical, afin de réaliser des marges de profits qui font pâlir d'envie les plus grands secteurs économiques de la planète...

« L'industrie pharmaceutique a fait sa fortune grâce à ses produits, mais grâce aussi aux prescriptions des médecins et aux remboursements des médicaments. Elle finance désormais leurs formations, leurs experts, leurs recherches, leurs accès à l'information professionnelle. La dilution de l'éthique et de l'indépendance médicale dans les capitaux industriels se conjugue à l'imprudent désengagement des pouvoirs publics de ces secteurs<sup>351</sup>» - « Dans ce monde la *compromission*, voire la *corruption*, sont banalisées, y compris sous couvert de 'partenariat' »<sup>352</sup>

\* On abandonne aux promoteurs la recherche clinique thérapeutique et ils la manipulent avec un art consommé et des budgets inépuisables, on déduit du fisc leurs outrageuses dépenses en promotion, on laisse des institutions médicales compromises avec les industries émettre des recommandations tendancieuses en faveur d'un élargissement des indications et on autorise voire rembourse des nouveaux produits aux indications inutiles, rendus populaires par une promotion intempestive et dont l'abus des lois sur les brevets en majorent les prix d'acquisition

EN : **pharma-co-dependence**

"As a result of the War, **corporations have been enthroned and an era of corruption in high places will follow**", was somewhat of a prophecy said in 1864 during the American Civil War by the most famous of all presidents of the USA, Abraham Lincoln

« *Collaboration* with industry can lead to important scientific contributions, but we should not let drug companies buy the hearts and minds of researchers. The cost of this is high, and not just in drug prices. It means both doctors and patients believe

<sup>347</sup> Prescrire 2018 ; 38(416) : 455

<sup>348</sup> Le médecin de famille canadien 2007 ; 53 : 1643-45 - <http://www.cfp.ca/content/cfp/53/10/1643.full.pdf>

<sup>349</sup> Othmar Keel. La médecine des preuves. Montréal : PUM ; 2011, page 126

<sup>350</sup> Debré & Even, 2011 - <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/114000141/>

<sup>351</sup> Dominique Dupagne. <http://www.atoute.org/n/article114.html>

<sup>352</sup> Rev Prescrire 2006 ;26(270) :161

prescription drugs are better and safer than they really are<sup>353</sup> »

« The American medical industry is the largest in the world, constituting 17.9% of the American economy in 2016, compared to 12.4% for second-place Switzerland, and should be approaching 20% by 2025. Our health outcomes, however, are much poorer than those of other affluent nations, and life expectancy in the US dropped 0.1 years from 2014 to 2015 and again from 2015 to 2016. Our medical industry is obviously more focused on profits than on outcomes.

The wealth of the medical industry gives it great power. No other industry spends more money on lobbying than the health sector. Drug and medical device companies make large payments to physicians and teaching hospitals for things like travel, research, gifts, speaking fees, and meals – even making payments that encourage doctors to prescribe opioids.<sup>354</sup> »

### PHARMA-CO-DÉPENDANCE À L'OMS

DOM : partenariats publics privés ; PPP

EN : **pharma-co-dependance at the WHO**

WHO is being redefined into a broker of public-private hybrids. And if we read the correspondence correctly, right now Ted Turners' United Nation Foundation is helping to build/engineer a new public private "movement" to celebrate 40 years of the Alma-Ata Declaration... We hope *corporate accountability* networks such as IBFAN, HAI, PHM, WPHNA and others can say: We are the movement to delegitimize what is being done by WHO right now (also concerning commerciogenic malnutrition in the NCDs arena). May we bring WHO back to its mandate to work for Health for All - including its coordinating function for HFA and regulatory role.

« WHO redefines conflicts of interest (COI) and risks undermining public health mandates. Ever since public-private partnerships (PPPs) have been hailed as a key policy model, the WHO has been promising to upgrade its COI measures to ensure its mandate is not jeopardized by overly close relationships with private sector actors. WHO has not honoured these promises and the world has failed to pay attention. Instead, a dangerous policy shift has occurred. WHO has moved from neglecting COI issues to blurring the entire COI concept. Warnings about the risk this shift poses to WHO's integrity, independence, and trustworthiness have been ignored <sup>355</sup> »

### PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIE

= Science médicale étudiant les interactions entre les médicaments commercialisés et la population, c'est l'application de l'épidémiologie au domaine pharmacologique.

EN : **pharmacoepidemiology**

= A medical science applied to the interactions between marketed medications and the population<sup>356</sup>

### PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIE CLINIQUE

EN : **clinical pharmacoepidemiology**

= Application de la pharmaco-épidémiologie (ses méthodes et analyses) aux décisions de soins. Exemples :

- a) L'imputation d'un effet indésirable suspecté d'être médicamenteux (EIM) par une approche probabiliste s'appliquant à une observation clinique (*case report*) unique ou à des observations en série (*case series*)
- b) Le calcul des NNT et NNH pour décider, en les pondérant avant de les comparer, de prescrire tel genre de médicament à tel type de patient
- c) Les enquêtes sur bases de données secondaires de remboursement ou de prestations de soins médico-pharmaceutiques (*claims databases*) pour croiser l'utilisation avec les bienfaits, les méfaits...

### PHARMACOCINÉTIQUE SOCIALE

= élément de la *pharmacologie sociale*, étudiant le sort d'un médicament sous l'influence de la société, de tous ses acteurs: industriels, publicitaires, règlementeurs, législateurs, journalistes, rédacteurs, éditeurs, instances professionnelles, soignants, consommateurs, financeurs, assureurs, chercheurs, enseignants

<sup>353</sup> Marcia Angell, 2018 - <https://www.nytimes.com/2018/09/14/opinion/jose-baselga-research-disclosure-bias.html>

<sup>354</sup> <https://rightcarealliance.org/article/medicines-war-on-science/>

<sup>355</sup> IBFAN-GIFA, Genève, Mai 2018 - <http://pressclub.ch/health-governance-in-the-public-interest/?lang=en>

<sup>356</sup> Cobert & Biron, 2001

EN : **social pharmacokinetics**

### PHARMACOLOGIE MAFFIEUSE *Éthique*

EN : **mafia-like / mobster-like pharmacology**

= dissimulation, lobbying et corruption pour commercialiser des produits inutiles, superflus, chers et dangereux<sup>357</sup>

### PHARMACOLOGIE SOCIALE

SYN : sociologie du médicament

SENS 1. : Interactions entre LA société et le médicament<sup>358</sup> :

- a) Ce que font les médicaments sur la société relève de la *pharmacodynamie* sociale; ainsi les anovulants libèrent les femmes
- b) L'influence de la société sur le médicament est l'objet de la *pharmacocinétique* sociale; les acteurs dans cette société sont décrits ci-après

HIST : c'est le polonais genevois Jan Venulet (1921-2000) chez Ciba-Geigy (CH) qui précisa le terme en 1974<sup>359</sup> :

« Étude des facteurs sociaux influençant l'usage des médicaments, l'étude des motifs de prescription, de consommation et d'automédication ; elle est concernée par l'économie de la santé, par certains aspects concernant l'admission des médicaments sur le marché; elle s'efforce de reconnaître les implications sociales de l'exposition des populations aux médicaments, que ce soit à des fins thérapeutiques ou non ; enfin, elle cherche à découvrir les interactions entre les substances thérapeutiques utilisées et les facteurs chimiques d'environnement »

Les acteurs (de la pharmacocinétique sociale) sont : les chercheurs universitaires et en biotechs démarrantes ; les industries (mondialisées) et leurs porte-paroles (*Leem* en France, *Médicaments novateurs Canada*...), leurs actionnaires, leurs rédacteurs anonymes, leurs relationnistes, leurs leaders d'opinion, leurs sous-traitants (fabrication et expérimentation clinique délocalisées en pays moins développés) ;

Les universités (formation initiale et continue); les agences de réglementation, les législateurs, les politiques; la santé publique; les prescripteurs (médecins), les dispensateurs (pharmaciens) et leurs associations professionnelles; les consommateurs et les associations de patients; les bioéthiciens et les participants aux essais; les revues savantes et leurs maisons d'édition, les médias de masse et les réseaux sociaux<sup>360</sup>, les sites web et les bloguistes (défense des patients; promotion des nouveautés); les organisations mondiales de santé (Oms...) et les fondations.

On peut la voir comme une branche de la pharmacologie clinique<sup>361</sup>, c.a.d. chez l'humain dans toute sa dimension, ce qui la distingue de la pharmacologie en laboratoire. C'est l'étude du médicament dans sa dimension sociétale, selon Paul Montastruc qui introduisit le concept en France début '90<sup>362</sup>; elle demeure le parent pauvre de la formation médicale

« Paul Montastruc a promu le concept de *pharmacologie sociale* selon lequel le médicament ne doit pas être pensé sans sa dimension culturelle, sociale, économique et humaine... mais a aussi assisté à l'enlisement de cette discipline, prise dans les filets médiocrisants des sirènes industrielles<sup>363</sup>»

« Le flot des dépêches concernant la santé boursière des firmes pharmaceutiques mérite d'être examiné du point de vue de la pharmacologie sociale... Les intérêts des actionnaires n'ont rien à voir avec les intérêts des patients et des soignants »<sup>364</sup> - « La Pharmacologie ne peut plus se réduire à une science naïve et aseptique, indifférente aux grandes questions qui se posent aujourd'hui aux forces qui s'affrontent dans ce monde, appauvri et bouleversé<sup>365</sup>»

EN : **social pharmacology**

<sup>357</sup> 2.7.2017 - <http://lucperino.com/528/imbrogliotazone.html>

<sup>358</sup> [http://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/representation\\_Pharmacologie\\_Sociale.pdf](http://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/representation_Pharmacologie_Sociale.pdf)

<sup>359</sup> Uppsala Reports #55, page 11

<sup>360</sup> Exemples, Facebook Health...

<sup>361</sup> Jean-Lois Montastruc - [http://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/representation\\_Pharmacologie\\_Sociale.pdf](http://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/representation_Pharmacologie_Sociale.pdf)

<sup>362</sup> Jean-Louis Montastruc - <http://www.prescrire.org/editoriaux/medicamentation.pdf>

<sup>363</sup> Gilles Bardelay. Rev Prescrire 2007 ; 27(287) : 711

<sup>364</sup> Rev Prescrire 2008 ; 28(291) : 4

<sup>365</sup> Paul Montastruc. <http://www.prescrire.org/Fr/101/324/47316/0/PositionDetails.aspx>

SENS 2. Interactions entre LES sociétés et le médicament<sup>366</sup>

SYN : anthropologie pharmaceutique; pharmacothérapie transculturelle ; ethno-pharmacologie

EN : **ethno pharmacology ; pharmaceutical anthropology**

### PHARMACOLOGIE SOCIALE, RENCONTRE DE<sup>367</sup>

“La mondialisation favorise la création d’“oligopôles” (marchés dominés par un petit nombre de firmes) ce qui autorise une moindre concurrence, des accords entre les fabricants sur les prix des médicaments (cartels), le secret dans la recherche et une influence toujours plus grande de l’industrie dans la cité et les médias (Roman Juan Laporte).

Pour les compagnies, la mondialisation accroît l’obligation de développer des nouveaux médicaments de façon continue. Pour le médecin, elle rend ainsi plus difficile la connaissance des nouveaux médicaments. La mondialisation menace l’innovation dans les domaines de santé des pays les moins favorisés. Paradoxalement, elle limite l’accès de ces pays aux médicaments essentiels.

La mondialisation affaiblit le rôle de l’Etat dans la protection de la santé des patients les plus vulnérables. La mondialisation ne semble pas produire de transfert de technologie. Au contraire, elle détériore le savoir-faire local des pays les plus démunis. Elle peut aussi s’opposer aux exigences éthiques de la recherche clinique, surtout dans les pays émergents les moins développés.

Enfin, les nouvelles technologies de l’information pourraient créer l’illusion d’un accès facile à l’information essentielle : en pratique, seule une minorité accède à la véritable connaissance sur les médicaments ”.

Qu’est ce que la pharmacologie sociale ? (J. Doubovetzky) À côté de son objet purement médical ou scientifique, le médicament joue un rôle social (par exemple, la pilule a modifié les rapports homme-femme) et inversement, des facteurs sociaux influencent la perception et l’usage du médicament.

Elle peut se diviser en plusieurs grands thèmes :

- a) les facteurs (autres que rationnels) influençant la prescription, la dispensation, la consommation et plus largement l’utilisation des médicaments ;
- b) les facteurs (autres que rationnels) qui influencent les décisions réglementaires concernant les médicaments ;
- c) les effets sociaux de l’exposition aux médicaments ;
- d) les interactions entre médicaments et environnement (écopharmacologie).

Tous les acteurs de la vie du médicament sont concernés. L’industrie pharmaceutique fait intervenir des facteurs économiques, mais aussi des facteurs subjectifs de perception des profits potentiels dans le développement des médicaments et leur retrait. Les agences sanitaires tentent d’adapter l’offre aux besoins de la population et aux ressources financières disponibles, mais elles doivent également tenir compte de la demande sociale, par des considérations réglementaires, par diverses influences (notamment celle des industriels du médicament) et par leurs propres besoins financiers (étant majoritairement financées par les redevances des laboratoires pharmaceutiques).

Les pharmaciens et les prescripteurs sont influencés par leurs études initiales et continues, leur origine culturelle, et la communication des firmes pharmaceutiques (publicité, visite médicale, et indirectement avis de divers meneurs d’opinion). Quant aux patients, leurs modes de perception et de consommation du médicament dépendent de multiples facteurs : âge, sexe, zone géographique (locale ou mondiale), statut socio-éducatif, type de couverture sociale, origine ethnique ou encore religion.

Elle s’intéresse aussi à l’influence de la justice, des enseignants (filiales générales ou spécialisées en médecine et pharmacie), des médias, des facteurs économiques ou structurels (par exemple les agences du médicament) sur la vie du médicament. Elle se penche sur l’utilisation non médicale des médicaments (dopage, performance, esthétique...)

Elle étudie les phénomènes de mode liés au médicament et à la vogue des traitements présentés comme miraculeux :

<sup>366</sup> Olivier Bouchaud. Prescrire 2017 ; 37(406) : 604

<sup>367</sup> <http://www.bip31.fr/bip/9BIP2002NSocial1.pdf>

sibutramine dans l'obésité, méthylphénidate dans l'obéissance de l'enfant, toxine botulique dans le « traitement » des rides, mais aussi mélatonine, sildénafil, bupropion, varénicline, DHEA, testostérone...

### PHARMACOPÉE MARCHANDE

DOM : diabétologie

EN : **mercantile pharmacoepia**

SOC : « La famille pharmacologique des glitazones appartient à la grande classe dite des 'antidiabétiques oraux' dont le but est de faire baisser le taux de sucre dans le sang. La rosiglitazone, premier médicament de cette famille, cumulait les quatre défauts de la pharmacopée marchande : il était *inutile, superflu, cher et dangereux*. Et si, malgré tout, une première mise sur le marché a été accordée en 1999, c'est grâce au trois stratagèmes de la pharmacologie maffieuse : *la dissimulation, le lobbying et la corruption*<sup>368</sup> »

### PHARMACOTHÉRAPIE PSEUDO-FACTUELLE *Éthique*

EN : **evidence biased pharmacotherapy**

= science appliquée et pratique médicale rendues partiales par leurs objectifs mercantiles ou carriéristes

### PHARMACOVIGILANCE

Sens 1. Surveillance générale des produits commercialisés, des effets indésirables, des usages et mésusages et détournements, des dépenses, des bénéfices dans la population, par la notification spontanée, les revues d'utilisation, la pharmacoéconomie, la pharmacoépidémiologie, les études d'impact (*outcomes research*). Elle comprend aussi la réglementation

EN : **regulation of marketed drugs**

NDT : *regulation* est pris ici dans un sens élargi de surveillance, de contrôle et la *réglementation* en est une composante. Ce sens est rarement utilisé

Sens 2. Surveillance organisée, après commercialisation, des effets indésirables suspectés d'être médicamenteux (EIM), par la notification spontanée. Elle porte aussi sur les dispositifs médicaux et les produits biologiques (vaccins, produits sanguins, biomédicaments...). Son outil principal est la *notification spontanée*, complémentée au besoin de l'enquête de pharmacovigilance (*drug safety investigation*) déclenchée par un signal, de la pharmaco-épidémiologie et de la pharmaco-épidémiologie clinique

SOC : la pharmacovigilance relève en partie de la pharmacologie sociale à cause du rôle des acteurs du cycle des médicaments

EN : **postmarketing drug safety monitoring ; pharmacosurveillance ; pharmacovigilance** ; spontaneous reporting system / program

Sens 3. Étude et activités concernant la détection, l'évaluation, l'explication et la prévention des effets ou autres conséquences indésirables des médicaments

DEF : Science and activities relating to the detection, assessment, understanding and prevention of adverse effects or any other drug-related problems<sup>369</sup>

EN : **pharmacovigilance ; drug safety (study)**

### PHARMACOVIGILANCE PUBLIQUE ET CLINIQUE

Les programmes nationaux (publics) de pharmacovigilance ont pour mission de découvrir les effets indésirables médicamenteux (EIM) graves et non libellés dans la monographie (donc associés aux produits récemment commercialisés), pas ceux que l'on connaît déjà. Et ces EIM qu'on nomme *inattendus* (unexpected) en jargon réglementaire peuvent survenir chez importe quelle personne exposée et ne seront reconnus que par des praticiens ouverts d'esprit et consciencieux; les autorités et les universitaires doivent encourager la notification de ces EIM. Les bonnes pratiques de pharmacovigilance *publique* ont pour objectif d'améliorer les connaissances sur le profil de toxicité des médicaments après leur mise en marché.

Ce qu'on pourrait appeler la pharmacovigilance *clinique*, c'est l'obligation déontologique des soignants de déceler les EIM *libellés et graves* de ses patients et de réagir en conséquence en modifiant la posologie, en informant le patient de la conduite à tenir, voire en déprescrivant. Il faut noter au dossier les EIM ayant justifié une déprescription, afin éviter un dangereux rechallenge, par exemple par un autre prescripteur. C'est cette tâche qui est déficiente, notamment dans les maisons de retraite

<sup>368</sup> 2.7.2017 - <http://lucperino.com/528/imbrogliotazone.html>

<sup>369</sup> OMS, 2002

médicalisées et les cliniques psychiatriques ; on y surprescrit et pas pour les bonnes raisons. Les bonnes pratiques de prescription incombent aux soignants et à leurs formateurs et ont pour objectif d'améliorer les connaissances dans le dossier médico-pharmaceutique des patients.<sup>370</sup>

EN : **public and personal pharmacovigilance**

### PHARMACRACIE

EN : **pharmacracry**

NDT : terme introduit par Thomas Szasz

= *autoritarisme pharmaceutique*, faisant surtout référence à l'autorité de l'État et de ses subdivisions – Agence du médicament, Santé publique - à recommander voire imposer certains produits de santé, qu'il s'agisse de vaccins, de nutriments ou de médicaments. Szasz voit cette tendance politique comme une forme de totalitarisme. L'État est souvent sous l'influence des fabricants et quand il l'est, devient complice de la promotion pharmaceutique

### PHARMACRITIQUE (FR)

<http://pharmacritique.20minutes-blogs.fr>

\* L'un des excellents blogues francophones – sinon l'un des mieux écrits – portant sur la critique des laboratoires et de ses complices, de la surmédicalisation et de la surmédication, se voulant une expression libre sur la santé et tous les lobbies et conflits d'intérêts qui la mettent en danger. Les rapports entre industrie, médecine et usagers sont bien scrutés, le site est populaire et influent.

Régulièrement classé par *Wiki* parmi les 10 blogues francophones *Santé et Bien-Être* les plus cités dans les mois suivant un article. Membre de *ALTER-EU* et *Fondation Sciences Citoyennes*. Traite de façon totalement indépendante des dessous de l'interface médico-pharmaceutique, à-la journaliste d'enquête, toujours de façon magistrale, et à la fine pointe de l'actualité. Plus de 700 textes personnels depuis son lancement.

« Des sujets tout aussi pertinents qu'impertinents, relevant des actualités liées à la santé où sont pointées du doigt les incohérences d'un système privilégiant les intérêts financiers<sup>371</sup> »

Elena Pasca est philosophe sociale, germaniste, administratrice de l'association *Sciences Citoyennes*. Dans *pharmacritique* elle fait de l'expertise citoyenne et est lanceuse d'alertes sur des questions d'éthique, de conflits d'intérêts et de démarchage. « Je suis philosophe et milite pour une 'expertise citoyenne' qui s'appliquerait à tous les domaines du savoir et casserait les monopoles corporatistes. J'essaie d'être un passeur d'informations grâce à un réseau international et de poser un regard vigilant sur les liens malsains entre médecins et industrie pharmaceutique, dans l'intérêt des usagers »

### PHASE I, ESSAI DE

= première étape de la mise au point clinique d'un nouveau médicament, son objectif est la recherche de la dose maximale tolérée chez des volontaires sains masculins. C'est donc une étude de tolérance chez l'humain.

EN : **phase I trial**

### PHASE II, ESSAI DE

= seconde étape de l'évaluation clinique, son objectif est la recherche de la dose minimale efficace chez des malades. C'est donc une étude d'efficacité sur des critères substitutifs (biologiques) ou cliniques.

EN : **phase II trial**

### PHASE III, ESSAI DE

= troisième étape de l'évaluation clinique, son objectif est la comparaison de l'effet biologique ou clinique chez des malades. Le comparateur peut être un placebo ou un traitement standard. Quand un essai fait partie – à la discrétion du promoteur – du dossier soumis aux autorités pour obtenir l'AMM, on le qualifie d'essai *pivot* et l'intégrité scientifique exige que ses deux validités, interne et externe, soient présentées avec transparence et discutées séparément lors de la soumission du dossier et lors de publications savantes.

<sup>370</sup> Biron P. *BIP Occitanie* 2018 Octobre; 25(3): 47

<sup>371</sup> <http://droit-medical.com/actualites/evolution/236-pharmacritique-blog-qui-derange>

EN : **phase III trial**

### **POLITIQUES VACCINALES**

« De nouveaux vaccins ont été mis sur le marché pour des pathologies dont l'impératif de santé publique n'apparaissait pas urgent d'emblée à tous les médecins (pneumocoque, méningocoque, HPV...). Enfin, quelques maladroites ont levé des suspicions sur de possibles effets secondaires et de possibles conflits d'intérêts (hépatite B, pandémie grippe H1N1).

L'image de la vaccination s'est dégradée en France, car les ministères n'ont pas adapté leur communication à ces nouvelles données *sociétales*. Mais la plus grave erreur est de toujours considérer les vaccins en bloc ; ce qui est compréhensible de la part des sectes, mais ne l'est pas de la part des ministères et des médecins...

Le vaccin antigrippal n'a pas la même efficacité que le vaccin antipolio, les vaccins anti-méningocoque ou anti-rotavirus n'ont pas le même intérêt public que le vaccin antidiphtérique ou anti-hépatite B. Il est important de se référer à ce qu'est vraiment un problème de santé publique. Une maladie, un risque ou une habitude sont des problèmes de santé publique lorsqu'ils sont assez fréquents et assez graves...

L'alcoolisme, la grippe, la tuberculose, le tabagisme, la prématurité, la dépression ou la maladie d'Alzheimer sont des problèmes de santé publique. La varicelle est fréquente mais elle n'est pas grave, elle n'est donc pas un problème de santé publique. La méningite à méningocoque est grave, mais elle n'est pas fréquente, elle est un grave problème de santé individuelle, mais elle n'est pas un problème de santé publique...

Nous devons encourager nos ministères à faire pour les vaccinations ce qu'ils ont réussi à faire pour les médicaments avec les fameux niveaux de *service médical rendu*. Il est urgent de rompre avec le *dogmatisme* vaccinal et d'élaborer pour les vaccins des niveaux de *service public rendu*<sup>372</sup> »

NOTE : Luc Perino (Lyon) est le père de l'expression *service public rendu*

EN : **vaccination policies**

### **POLLUTION INTERNE ET EXTERNE**

\* La pharmacovigilance étudie la pollution interne choisie (le choix d'un 'poison à dose thérapeutique' alias médicament est celui du prescripteur ou du consommateur ou des deux). L'écologie étudie la pollution externe subie (on ne choisit pas les polluants dans air, l'eau, les aliments). Les deux pollutions sont dangereuses pour la santé.

EN : **internal and external pollution**

### **POLYPHARMACIE**

SYN : polymédication

SOC : « Trois ou vingt médicaments, peu importe ; la médication n'est plus le fait de la médecine, elle est le fait de la société. Rien ne sert d'enseigner la pharmacocinétique ou la pharmacodynamie dans nos facultés de médecine, il faut enseigner la pharmacologie sociale.<sup>373</sup> » - La polypharmacie au long cours résulte autant des COI des intervenants que d'une formation inadéquate

EN : **polypharmacy**

### **POPULATION REJOINTE**

DOM : pharmacoépidémiologie

SYN: population de distribution / de dissémination; population effectivement / finalement traitée

= Elle est plus grande que la population cible (*target population*) d'un traitement testé car elle inclut les personnes exposées aux ordonnances hors indication (*off label*) encouragée par le marketing, avec les risques que cela comporte.

NDT : Collet et Boissel (Lyon) ont proposé le terme anglais et français<sup>374</sup>. Traduire par population bénéficiaire (*beneficiary population*) serait trompeur car ce serait présumer d'une balance bénéfice-risque positive

EN : **treated / distribution population** ; actually treated population ; drug treated population ; population reached

---

<sup>372</sup> <http://lucperino.com/525/vaccins-pourquoi-ne-fait-on-pas-comme-pour-les-medicaments.html>

<sup>373</sup> Luc Perino. <https://lucperino.com/534/vous-aimerez-aussi-ces-humeurs.html?id=780>

<sup>374</sup> Collet JP, Boissel JP. Sick population--treated population: the need for a better definition. The VALIDATA Group. Eur J Clin Pharmacol 1991; 41(4): 267-71

## PORTES TOURNANTES

EN : **revolving doors**

DOM : alliances stratégiques

Quelques exemples parmi des centaines d'autres.

a) Quand la Dre Julia Gerberding dirige les CDC (la Santé publique aux É.-U.) elle facilite l'homologation accélérée du vaccin Gardasil en 2006, puis en 2009 devient directrice de la division des vaccins de Merck, toute une récompense

b) Judy Erola, après avoir été députée fédérale à Ottawa et dirigé plusieurs ministères, assume la présidence de *Médicaments novateurs Canada* (1987-1998), le lobby de l'industrie dite innovante; personne au pays ne s'en est ému.

c) Le député provincial Russell Williams deux fois adjoint parlementaire du Ministre de la santé à Québec (1990-94 et 2003-04), puis de 2004 à 2016. Quelques détails :

« La *Politique du médicament du Québec* a été mise en place par le gouvernement Libéral après des consultations en commission parlementaire au cours de l'hiver 2004, pilotées par l'ex-député Russel Williams, adjoint parlementaire du Ministre de la Santé de l'époque, M. Philippe Couillard, du 21.5.2003 au 9.3.2004. M. Williams a démissionné de son siège au début de mai 2004 et a été nommé, *moins d'un mois* plus tard, porte-parole des compagnies de recherche pharmaceutique du Canada »<sup>375</sup>

En mars 2015, Monsieur Williams règle hors cours une *poursuite baillon* contre Amir Khadir, député québécois de gauche ayant sévèrement critiqué les industries innovantes canadiennes pour leur politique de prix des produits remboursés par le Québec et un bris de promesse à cet égard. En 2017, après avoir quitté la présidence des firmes innovantes (*Innovative Medicines Canada*), on le retrouve VP de l'*Association canadienne du diabète*, un organisme qui encourage la consommation de produits antidiabétiques.

Dans la même veine ou plutôt dans la même porte tournante, Pamela Fralick succéda à Williams à la tête de *Médicaments novateurs Canada* après avoir été présidente de la *Société canadienne du cancer* et avoir travaillé à Santé Canada.

d) Pendant sa vice-présidence et la direction médicale d'une mondiale du médicament, le Dr Bernard Prigent devient membre du CA des *Instituts de recherche en santé du Canada* (IRSC), sous la controverse :

« On peut se demander pourquoi nous tolérons la présence de ces vendeurs parmi les organismes publics qui planifient et prennent les décisions relativement à l'orientation de la recherche médicale dans notre pays... Je fais référence à la présence de Bernard Prigent présentement (2011) membre du CA des IRSC. Je conçois que ces personnes peuvent être utiles dans la discussion de certains dossiers, situation dans laquelle ils pourraient faire l'objet d'invitations, mais le fait de leur accorder une permanence aux CA qui discutent des orientations de la recherche médicale au pays demeure pour moi une confirmation de notre complaisance inacceptable à l'égard des entreprises pharmaceutiques »<sup>376</sup>

e) Philippe Lamoureux est recruté en France pour diriger *Les entreprises européennes du médicament* (LEEM) après avoir été un cadre supérieur l'Agence du médicament. Une réaction : « Je m'inquiète de voir le lobby de l'industrie choisir comme président un ancien secrétaire général de l'Agence du médicament. Ce haut fonctionnaire connaît tous les rouages de l'administration, tous ses décisionnaires. Il a été recruté précisément pour cette raison. Mais personne ne s'en émeut en 2009<sup>377</sup>»

f) Louis-Charles Viossat passe de chef de cabinet au ministère français de la Santé à la direction des affaires de Lilly-France - « Ce directeur des affaires corporatives de Lilly-France en 2001, fut en 2002 directeur du cabinet de Jean-François Mattéi au ministère de la Santé puis en 2004 directeur de l'Agence centrale des organismes de sécurité sociale<sup>378</sup> »

g) Jean-Michel Alexandre, pharmacien et cadre supérieur de l'Agence française (ANSM) et de l'Agence européenne du

<sup>375</sup> <http://www.quebecsolidaire.net/sites/www.quebecsolidaire.net/files/PolitiquePharma-QS-Web.pdf>

<sup>376</sup> Jacques Thivierge. <http://homovivens.org/jdufresne/Thivierge.pdf>

<sup>377</sup> Philippe Even. L'Express 14 juin 2009 page 63 et sur [http://www.lexpress.fr/actualite/sciences/sante/certains-representants-de-l-etat-sont-corrompus\\_764810.html](http://www.lexpress.fr/actualite/sciences/sante/certains-representants-de-l-etat-sont-corrompus_764810.html) - L'auteur est ancien doyen de médecine à la faculté Paris-V

<sup>378</sup> Martin Winckler. Postface. Les inventeurs de maladies. Jörg Blech. Paris : Actes Sud, 2005 - page 257

médicament (EMA), devient un conseiller spécial choyé par Servier à hauteur de plus d'un million d'euros - « Très influent membre de l'Ansm et de l'Ema, devenu par la suite consultant, notamment pour les laboratoires Servier qui lui ont versé près de 1,2 M d'euros entre 2001 et 2009<sup>379</sup> »

h) Klaus Stöhr, vétérinaire allemand, conseiller et 'guetteur en chef' des épidémies à l'Oms depuis 2001, devient directeur en 2007 des vaccins de Novartis<sup>380</sup>

i) Alex Azar, ex-cadre au ministère de la Santé puis cadre supérieur chez Eli Lilly, devient ministre de la Santé aux É.-U. en 2018 sous Trump. Sous sa direction en 2012-2017, Eli Lilly USA a augmenté les prix de nombreux produits

j) Gerald Faich, 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*, passe au privé chez QUINTILE, société d'expérimentation clinique (*Clinical Research Organization*) au service de la grande industrie et maintenant fusionnée avec IMS

## POSOLOGIES DE LANCEMENT

EN : **initial dosages**

SOC : Les dosages quotidiens stipulés dans l'AMM sont souvent trop élevés (surtout aux É.-U.). Deux explications :

a) Les essais cliniques utilisent souvent la dose *maximale* tolérée par les volontaires en phase II, dans le but d'augmenter les chances de démontrer une efficacité statistiquement significative, tout en utilisant une durée d'essai assez courte pour minimiser les chances d'apparition d'effets indésirables liés à la dose et à la durée.

b) Le RCP doit contenir les mêmes dosages que ceux des essais cliniques. Tant pis pour les femmes, tant pis pour les aînés, tant pis pour les insuffisants rénaux, tant pis pour les sujets de faible poids. Raison de plus pour amorcer un traitement au long cours avec la plus petite dose possible dans la primo-prescription, impérativement chez les femmes, les gens âgés, les petites personnes.

Pourquoi le monde médical tolère-t-il cette situation? Pourquoi l'establishment médical ne poursuit-il pas la FDA – la réglementation américaine le permet - pour la forcer à réduire les dosages de départ inscrits dans le compendium national (Pdr) lorsque trop élevés? C'est la question que se posent deux pharmacologues cliniques de l'Université Cornell à New York<sup>381</sup>.

Des pharmaciens ont déjà suggéré une 'dispensation de départ' : l'ordonnance initiale ne contiendrait qu'une semaine de la dose libellée, et en cas d'intolérance liée à la dose on réduirait la posologie lors du renouvellement, avec l'accord du prescripteur. Mais les aspects économiques prévalent...

## POTS-DE-VIN POUR MÉDECINS

**Dollars for Doctors**

\* sans commentaire

## PRÉCHALLENGE

EN : **prechallenge**

DOM : imputation d'une observation clinique de pharmacovigilance

= exposition au produit suspect antérieure au challenge, donc ayant précédé l'exposition suspecte dont on analyse le lien de causalité avec l'événement indésirable survenu

## PRESCRIPTEURS AVISÉS

« Les médecins plus intelligents ne prescrivent pas les médicaments inutiles et toxiques<sup>382</sup>»

**wise prescribers**

<sup>379</sup> La vérité sur les médicaments : Comment l'industrie pharmaceutique joue avec notre santé. BORCH-JACOBSEN, Mikkel et coll. Montréal : Éditions Gallimard ; 2014 -Page 364

<sup>380</sup> MB-J, page 346

<sup>381</sup> RAJPAL. CP&T 2003;73(1):4 et COHEN. Arch Intern Med 2001;161 :880 - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11268233>

<sup>382</sup> Axel Ellrodt, communication, 2013

\* invariably they also are *low* prescribers

### PRESCRIPTION DIFFÉRÉE, LA

EN : **delayed prescribing**

EX : dans la majorité des infections respiratoires supérieures bénignes (pharyngites, rhumes), différer la prescription d'antibiotiques au lieu de prescrire d'emblée, réduit de moitié les dépenses pharmaceutiques et réduit la résistance aux antibiotiques<sup>383</sup>

### PRESCRIPTION GÉNÉRIQUE, LA

EN : **generic prescribing**

SOC : en plus de coûter moins cher et en plus d'éviter de mauvaises surprises en prescrivant toute nouveauté qui n'a pas encore été utilisée durant au moins cinq, voire sept ans<sup>384</sup>, « de longues années d'utilisation permettent d'apprendre à connaître et gérer les effets indésirables des formes déjà génériques<sup>385</sup>»

### PRESCRIPTION RESPONSABLE, LA

EN : **accountable prescribing**

DOM : justice sociale ; pharmaco-économie

“As the debate over health care reform unfolds, policy makers and the public need to focus more attention on doctors and the huge role they play in determining the cost of medical care - costs that are rising relentlessly<sup>386</sup>”

= Celle dont le prescripteur est conscient des éléments économiques suivants :

- a) coûts *directs* (achat)
- b) coûts *indirects* : surveillance biologique; consultations médicales; prévention, diagnostic et traitement des effets indésirables; effet nocebo (coût psychologique)
- c) coûts d'*opportunité* : détournement des budgets en santé et des ressources médicales et paramédicales

SOC : Le fait que des prescripteurs préfèrent, à titre d'exemple :

- a) des biomédicaments (plus risqués et beaucoup plus chers) quand un ou deux médicaments chimiques ne suffisent plus dans l'arthrite rhumatoïde sévère, au lieu de prioriser plutôt la trithérapie chimique (méthotrexate + hydroxychloroquine + sulfasalazine)<sup>387</sup>, ou encore
- b) prescrivaient sans vergogne des statines en prévention primaire – notamment celles qui étaient brevetées, chères et publicisées, telles que Lipitor™ / Tahor™, et Crestor™ qui a pris le relais, sans réfléchir sur les coûts directs et indirects ni sur l'absence de justification...

témoigne du fait que les parlementaires législateurs, les règlementeurs, les formateurs, les universitaires et les praticiens sont davantage influencés par la promotion ouverte ou déguisée que par les meilleures preuves disponibles, notamment en ce qui concerne les interventions pharmacologiques à titre préventif

« Les médecins demeurent un groupe puissant et respecté, quoiqu'ils en disent. Ne serait-ce que parce qu'ils détiennent entre leurs mains (et qu'ils distribuent par leur signature) le budget le plus important de l'État, un pouvoir de gestion du produit intérieur brute inégalé dans l'histoire et incontesté dans son principe. Le pouvoir médical est là, dans le poids économique, dans les conséquences budgétaires et sociales des décisions thérapeutiques »<sup>388</sup>

« Un monde médico-hospitalier et pharmaceutique laxiste ou âpre au gain sapera un des systèmes de santé les plus performants qui soient [i.e. un régime public] s'il n'est pas mis fin à ses dérives. La relation soignant-patient atteint un tel degré

---

<sup>383</sup> JP Vallée, *Médecine* 2015 ; 11(5) : 121

<sup>384</sup> Sidney Wolfe, PC HRG (É.-U.)

<sup>385</sup> *Prescrire* 2011 ; 31(330) : 247

<sup>386</sup> *New York Times*. 13 juin 2009

<sup>387</sup> <http://www.puppem.com/Pages/Actualites.aspx#38> ]

<sup>388</sup> Jean Peneff. La profession médicale (Montréal) et le piège des dépenses en santé

de sophistication technologique et mobilise de tels budgets que l'État doit s'y impliquer de plus en plus<sup>389</sup>»

### **PRESCRIRE C'EST VOTER, ON EN EST RENDU LÀ**

EN : **We've reached a point where prescribing amounts to voting**

### **PRESCRIRE JUSTE AU LIEU DE JUSTE PRESCRIRE<sup>390</sup>**

EN : **To prescribe wisely instead of just prescribing**

### **PRESCRIRE SOUS INFLUENCE**

EN : **prescribing under the influence**

SOC : « L'influence est un facteur de risque sanitaire<sup>391</sup> - *Influence is a health risk factor* » - Les influences proviennent des firmes mais aussi des autorités de réglementation, des patients et leurs représentants, des régimes de soins et modes de rémunération, des guides de pratique, des instances professionnelles, de la FMC, des publications savantes, etc.

### **PRÉSENTATION CONFLICTUELLE**

EN : **conflicted reporting**

= quand un professionnel de santé s'exprime dans la presse écrite ou numérique ou lors d'une manifestation publique, il devrait en tout début de sa présentation dévoiler tout conflit d'intérêt avec une entreprise ou une organisation exploitant les produits en question ou profitant d'une prise de position (FR)

EX : par exemple en présentant les résultats d'une étude lors d'un congrès ou d'une FMC, l'orateur devrait débiter son discours en dévoilant ses conflits d'intérêt (ou leur absence)

SOC : En France la loi du 4.3.2002 exige cette transparence dans l'article L4113-13 du code de la santé publique<sup>392</sup> mais elle est n'est pas respectée ni sanctionnée

### **PRÊT-À-SIGNER**

DOM : Rédaction

\* Se dit d'un article dans une revue savante et découle de la rédaction en sous-main d'articles sponsorisés vantant de nouveaux médicaments, vaccins ou dispositifs et signés par des prête-noms

EN : **signature-ready; ghost-ready**

### **PRÉVALENCE**

DOM : épidémiologie ; statistique

SYN : taux de prévalence

EN : **prevalence**

=

\* Nombre affecté divisé par le nombre de sujets à risque à telle date ou période

\* Nombre de personnes affectées à un moment donné dans une population donnée, et rapporté à cette population<sup>393</sup>

\* Totalité des cas de maladie existants dans une population donnée à un instant donné<sup>394</sup>; inclut les cas nouveaux apparaissant durant la période de recensement (qui ne peut pas se faire instantanément) et les cas pré-existants non guéris<sup>395</sup>

\* Nombre de personnes dans une population donnée ayant une maladie, un problème de santé particulier, à un moment donné, divisé par la population considérée<sup>396</sup>

\* Nombre de cas de maladie ou de personnes malades ou de tout autre événement tel qu'un accident, existant ou survenant dans une population déterminée, sans distinction entre les cas nouveaux et les cas anciens, soit à un moment précis, soit au

---

<sup>389</sup> Philippe Mahoux. Préface de Oscar Grosjean, La santé à quel prix? page 3

<sup>390</sup> Jean-Louis Montastruc, BIP Occitanie

<sup>391</sup> Philippe Nicot, Formindep, 2013

<sup>392</sup> Prescrire 2011 ; 31(330) : 313

<sup>393</sup> Rev Prescrire 2007 ; 27(280) : 125

<sup>394</sup> Prescrire 2008 ; 28(298) : 633

<sup>395</sup> Bégau 1995

<sup>396</sup> Termium+ (CA)

cours d'une période donnée, exprimée en proportion, en taux<sup>397</sup>

EX : Le taux de prévalence des VPH à haut risque (oncogènes) dans un pays développé : Aux États-Unis en 2013-2014 chez les 18-59 ans, pour un ou plusieurs de 14 génotypes à haut risque (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ou 68) le taux de prévalence est 18,7% pour les blanches non-hispaniques et de 20,4% pour la population totale<sup>398</sup>. Noter que les génotypes 35,39,51,56,59,66 et 68 ne font pas partie du vaccin nonavalent Gardasil 9.

### PRÉVENTION COERCITIVE

EN : **coercitive prevention**

SOC : La profession médicale a acquis une autorité morale; industries et gouvernements le savent et s'en servent; la *prévention coercitive* s'exerce par les gouvernements et les éducateurs, au profit des grandes firmes et de l'establishment médical, par exemple quand on impose certains vaccins à certaines populations ou qu'on rémunère les prescripteurs selon leur activité en prévention pharmacologique

### PRÉVENTION QUATERNAIRE ; P4

EN : **quaternary prevention ; P4**

DES : La prévention primaire prévient une première manifestation (ex. un premier infarctus), la secondaire prévient une récurrence (ex. un second infarctus), la tertiaire prévient une complication (ex. la mort par infarctus). La quaternaire protège bien portants et patients des méfaits découlant de tests, interventions ou traitements inutiles et nuisibles :

« Action menée pour identifier un patient ou une population à risque de surmédicalisation, le protéger d'interventions médicales invasives, et lui proposer des procédures de soins éthiquement et médicalement acceptables. Ce nouveau concept de prévention quaternaire correspond en fait à l'adage hippocratique *Primum, non nocere* : c'est la prévention de la médecine non nécessaire, ou la prévention de la surmédicalisation » selon le généraliste belge Marc Jamouille<sup>399</sup>.

SOC : C'est une forme de résistance passive exercée par les médecins de terrain. Une des justifications est la tendance naturelle des cliniciens à surestimer les bénéfices (taux de 32%) et sous estimer (à hauteur de 34%) les risques des interventions tant diagnostiques que thérapeutiques<sup>400</sup>, tendance que partage aussi la patientèle sous l'influence de la publicité directe.

« La mercatique (*marketing*) de la *prévention pharmacologique primaire* entretient avec brio les mythes du progrès qui piègent les autorités dans leur démagogie, et les citoyens/patients dans leurs revendications. Ni les efforts de la science, ni la révélation des scandales ne parviennent à venir à bout de ces incessantes manœuvres...

Les bassesses et les négligences ne sont pas spécifiques aux industries et autorités sanitaires, mais le domaine de la santé est plus propice à leur éclosion et à leur diffusion. Particulièrement dans le domaine de la *prévention pharmacologique primaire*, c'est-à-dire avant l'apparition de toute maladie.<sup>401</sup> »

### PRÉVENTION, LA VRAIE

= Elle comprend trois catégories de déterminants, qui ne sont pas à priori médicaux ou pharmacologiques :

(a) les *statuts* économique, éducationnel, environnemental, occupationnel et social, largement tributaires des géopolitiques et des valeurs sociales, de la génétique et du lieu de résidence (le code postal en dit plus long qu'un bilan médical annuel !)

(b) des mesures appropriées de *santé publique* au sens large (eau, air, bruit, agriculture, alimentation, infections transmissibles, infections nosocomiales, sécurité, organisation et accès aux soins surtout primaires, vaccins validés, habitations salubres...), facilitées par (a)

(c) un *mode* de vie sain (minimisant le stress et les dépendances sur le tabagisme, la sédentarité, la malbouffe, les drogues...), facilité par (a) et (b)

<sup>397</sup> Cnrtl (FR)

<sup>398</sup> <https://www.cdc.gov/nchs/products/databriefs/db280.htm>

<sup>399</sup> Jamouille M et coll., 2014. Médecine 10(2): 75 – Kuehlein et al. [https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/177926/1/2010-18-368\\_ELPS\\_engl.pdf](https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/177926/1/2010-18-368_ELPS_engl.pdf)

<sup>400</sup> Hoffmann & Del Mar JAMA Intern Med, en ligne 09.01.2017

<sup>401</sup> 2.7.2017 - <http://lucperino.com/528/imbrogliotazone.html>

Elle ne repose pas sur le surdiagnostic ou le surtraitement par des soignants même bien intentionnés<sup>402</sup> ni sur une médecine de haute technicité ou sur la pharmacologie pointue mise au point depuis les dernières décennies, qui ne soient pas appuyés par une première ligne de soignants accessibles. Les recommandations étatsuniennes et allemandes choisies par l'initiative *Choosing Wisely* (Choisir avec soin) sont fiables et contiennent de nombreuses applications de la prévention quaternaire<sup>403</sup>

### PRINCIPE DE PRÉCAUTION

EN : **precautionary principle**

SOC : Ce principe, inspiré du *Primo non nocere* d'Hippocrate, stipule que les produits que l'on ne peut démontrer *sécuritaires* n'ont pas leur place sur le marché. Le glissement vers la gestion du risque (*risk management*) est menaçant pour la santé car il approuve la commercialisation de produits que l'on ne peut démontrer *dangereux*; c'est un renversement insidieux du fardeau de la preuve<sup>404</sup>.

### PRIVATISATION DE LA PHARMACOVIGILANCE

EN : **privatization of pharmacovigilance**

SOC : « Abandonner aux firmes les missions de recueil, d'alerte, d'analyse et d'information sur les EIM de leurs médicaments les met dans une situation intenable de COI... ouvrant la porte à la manipulation et à la dilution des données, privant la collectivité de l'expertise des centres de pharmacovigilance<sup>405</sup> » et jamais l'establishment médical ne proteste d'un iota contre une situation qui met notre santé et nos vies en danger

### PRIVATISATION DES ESSAIS CLINIQUES

\* Le contrôle par les promoteurs de l'objectif, la conception, la conduite, l'analyse statistique, la présentation et la sélection des résultats, les stratégies de publication ou non publication, sans compter les arrêts prématurés, les changements de critères d'évaluation en cours d'essai, la sous-traitance à des mercenaires de recherche clinique sous pression de satisfaire les espérances des promoteurs, l'utilisation de patients de pays en développement,

les signatures de leaders d'opinion au bas d'articles rédigés en sous-main, l'ampleur des effectifs qui permettent d'apposer le sceau du 'p' significatif à des différences cliniquement insignifiantes, l'expression des bénéfices en risque relatifs, la confusion des genres entretenue entre analyse explicative et analyse pragmatique, les contrats de recherche grevés de clauses de confidentialité, constituent des manipulations qui grugent notre confiance dans les rapports d'essais cliniques depuis les années 1990 et on se demande parfois si elles ne font pas partie d'une immense *fourberie*...

Transformer les cliniciens en simples exécutants partenaires d'essais sponsorisés à visée mercantile, tout comme en faire des entrepreneurs, met en danger la mission et l'intégrité de la science clinique

EN : **privatization of clinical trials**

« Misconduct in clinical, pharmacological and medical research is more widespread than in other fields. This would support growing fears that the large financial interests, that often drive medical research, are severely biasing it<sup>406</sup> » - *"Madison Avenue has growing role in the business of drug research"*<sup>407</sup>

### PRIX DE TRANSFERT

EN : **transfer pricing**

DOM : pharmacoéconomie

EX : « Le prix de transfert entre un centre de profit d'une multinationale située dans un pays imposant plus faiblement les bénéfices et un autre centre de profit, sera fixé arbitrairement puis enregistré en comptabilité de manière à maximiser le bénéfice réalisé dans le 'paradis fiscal' (comme l'Irlande)<sup>408</sup> »

SOC : Cette astuce déloyale nuit à l'équité sociale. Elle est utilisée par les laboratoires et représente selon les pays, une forme

<sup>402</sup> Starfield B et coll. J Epidemiol Community Health 2008; 62: 580

<sup>403</sup> Horvath et al. BMJ Open - <http://bmjopen.bmj.com/content/6/10/e012366>

<sup>404</sup> Joel Ilexchin, 2009, free at :

[http://www.policyalternatives.ca/sites/default/files/uploads/publications/National\\_Office\\_Pubs/2009/Drug\\_Safety\\_and\\_Health\\_Canada.pdf](http://www.policyalternatives.ca/sites/default/files/uploads/publications/National_Office_Pubs/2009/Drug_Safety_and_Health_Canada.pdf)

<sup>405</sup> Prescrire 2009 ; 29(311) : 698

<sup>406</sup> Danielle Fanelli. PLoS ONE 2009;4(5): e5738

<sup>407</sup> Petersen M. New York Times A1 22.11.2002

<sup>408</sup> [https://fr.wikipedia.org/wiki/Prix\\_de\\_transfert](https://fr.wikipedia.org/wiki/Prix_de_transfert)

d'évasion fiscale légale, ou illégale mais impunie

### PRIX EXORBITANTS

EN : **exorbitant prices**

SOC : ils sont sans fondement socialement acceptable puisque déjà les firmes profitent :

- a) de l'évasion fiscale avec des succursales à l'étranger ;
- b) des fusions d'entreprises suivies de réduction de personnel ;
- c) des essais cliniques délocalisés en pays pauvres pour accélérer le recrutement, amoindrir les coûts, éviter les exigences éthiques et les poursuites judiciaires, et préparer la promotion à l'échelle mondiale
- d) de la fabrication délocalisée en pays pauvres, malgré un risque de malfaçon plus élevé

### PRIX INDÉCENTS

EN : **shocking / exorbitant prices**

EXAMPLES : From Martha Rosenberg, 2016<sup>409</sup> :

a) The roll-out of Gilead Sciences hepatitis C drug Sovaldi™ in 2014 at \$84,000 for a 12-week course of treatment. "Let's hold our position whatever competitors do or whatever the headlines," a Gilead executive said in an internal email, an impressive commitment to price-gouging in the face of public opprobrium. The Senate Finance Committee, in an understatement, said the price did not reflect research and development but a "revenue" push...

Forbes noted the same hepatitis C treatment costs \$900 a year in Egypt ; US taxpayers are picking up the tab since most US hepatitis C patients are uninsured, underinsured or imprisoned

- b) Praluent™, a biologic to lower cholesterol expected to cost over \$14,600 a year
- c) Kalydeco™ a drug that treats a rare form of cystic fibrosis in patients ages 6 years and older priced at a \$300,000 a year
- d) Acthar™, a drug that treats treat seizures in infants under 2-years-old priced at a \$300,000 a year
- e) Kadcyla™, a breast cancer drug that costs \$94,000 for a year
- f) Zydelig™, a leukemia drug, made by Gilead that costs \$57,755 a year
- g) Hetlioz™, a drug that treats non-24 sleep disorder—a problem affecting blind people whose circadian rhythm is off—that costs \$60,000 per year
- h) Xyrem™, a drug that treats narcolepsy for \$35,000 per year
- i) Abilify™, a psychiatric drug usually added on to another expensive psychiatric drug, that costs \$17,316 year

### PRIX NON RELIÉS AUX COÛTS DE DÉVELOPPEMENT

EN : **prices unrelated to development costs**

« Former CEO of Pfizer, Hank McKinnell said "It's a fallacy to suggest that our industry, or any industry, prices a product to recapture the R&D budget."<sup>410</sup> »

### PROFITABLE MAIS NON PROUVÉ

EX : comme certains vaccins (Gardasil9, antigrippal, varicelle...), les cellules souches en cliniques privées (É.-U.), les dépistages de cancers (sein, poumon, prostate, thyroïde...), les dépistages de masse (diabète, hypertension, cholestérol, densité osseuse...), les suppléments alimentaires, les bilans de santé annuels, la moitié de ce qui se vend sans ordonnance (Giroud), et tant d'autres...

### PROGRAMME D'UTILISATION RATIONNELLE

EN : **stewardship program**

EX : « Programmes d'utilisation rationnelle des antibiotiques à l'hôpital... *Antibiotic stewardship programs in hospitals* »

SOC : Quand les médecins acceptent de se conformer à de telles consignes on réduit l'infection et la colonisation par bactéries résistantes et l'infection par le C-difficile<sup>411</sup>

<sup>409</sup> <http://www.alternet.org/drugs/10-worst-big-pharma-company-rip-offs-and-their-plan-keep-gravy-train-rolling>

<sup>410</sup> Joel Lexchin, 1.3.2018, citant Hank McKinnell, *A Call to Action: Taking Back Healthcare for Future Generations* (New York: McGraw Hill, 2005)

<sup>411</sup> [http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(17\)30325-0/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(17)30325-0/fulltext) - méta-analyse publiée en 2017

### PROGRÈS THÉRAPEUTIQUE TANGIBLE

EN : **meaningful advance; real / tangible progress**

= Un produit nouveau qui représente une avancée cliniquement significative par rapports aux traitements de référence ou à leur inexistence. À distinguer d'un nouveau mécanisme d'action, une nouvelle formulation, une nouvelle voie d'administration, sans amélioration thérapeutique.

SOC : Il n'y a pas eu de percée majeure depuis les années 1985 (sauf pour les anti-VIH dans les années 1995). Une raison en est que les agences du médicament n'exigent pour l'AMM qu'une supériorité statistique par rapport à un placebo, au lieu d'exiger soit :

- a) une supériorité au placebo d'une ampleur jugée cliniquement pertinente, ou
- b) une supériorité statistique par rapport à un traitement de référence (comparateur actif), ou
- c) une amélioration substantielle dans la sécurité, la commodité ou les coûts

### PROMESSES SANS RÉSULTATS

\* Voilà ce qu'on pourrait dire de la *préventologie pharmacologique* en général, de ce qu'elle est devenue, avec des régulateurs biologiques (cholestérolémie et cie.), certains vaccins (contre la dengue, le cancer du col, les complications grippales)

EN : **promises without results**

### PROMOTEUR D'IMAGE

EN : **spin doctor**

SYN : relationniste ; propagandiste ; faiseur / doreur d'image ; spécialiste / conseiller en communication et marketing ; arrangeur de nouvelle ; manipulateur de médias ; conseiller stratégique

= Professionnel au service d'une entreprise qui véhicule aux médias une image favorable des produits de santé, pour influencer le jugement des éventuels prescripteurs, utilisateurs et consommateurs.

SOC : ils organisent des conférences de presse « bonne nouvelle en main » pour lancer un nouveau produit, souvent avec la collaboration d'un médecin ayant piloté la recherche et un patients ayant bien répondu au nouveau traitement. Les journalistes pressés, sans formation scientifique ou soumis aux impératifs de l'employeur, n'ont alors qu'à reformuler légèrement un communiqué de presse favorable et partial et le diffuser sur différents médias

Ils préparent aussi des réfutations et des insultes à l'égard des scientifiques qui osent remettre en question soit l'efficacité ou l'innocuité d'un nouveau produit à forte rentabilité, soit l'hypothèse favorite de leaders d'opinion réfactaires à un empiètement sur leur territoire idéologique. Ils collaborent également à la rédaction d'articles scientifiques (*ghostwriting*) signés par des cliniciens universitaires transformés en leaders d'opinion influents (*key opinion leaders*)

### PROMOTEURS CACHÉS

**stealth marketers**

\* quand ce sont des universitaires on les surnomme *dealeurs d'opinion*

### PROSTITUTION UNIVERSITAIRE

« Un des pires exemples de *prostitution universitaire* se produit quand des médecins contactent des politiciens et prétendent être des experts indépendants alors qu'en réalité ils sont des 'promoteurs à gage'... Jerome Kassirer a rapporté plusieurs exemples extrêmes de prostitution dans des sociétés de spécialistes<sup>412</sup>»

EN : **academic prostitution**

« One of the worse types of *academic prostitution* is when doctors contact politicians and pretend they are independent experts when in reality they are *hired guns* ... Jerome Kassirer [ *On the take, 2005* ] has given many egregious examples of *academic prostitution* in specialist societies »<sup>413</sup>

### PROTECTION CONTRE LA SURMÉDICAMENTATION

EN : **protection against overmedication**

---

<sup>412</sup> Peter Gotzsche, *ibidem*

<sup>413</sup> *Deadly Medicines...* page 280

\* Pour appliquer le principe de *Primum non nocere*, Il faut protéger les prescripteurs :

a) De directives cliniques élaborées par instances ou experts en liens d'intérêts, notamment celles concernant des médicaments à visée préventive, basées sur critères substitutifs et des seuils arbitraires, menant à des ordonnances 'à vie', et relayées par des autorités, des professionnels et des universitaires eux-mêmes compromis<sup>414</sup>

b) Des FMC 'sous influence' dont les présentateurs – par manipulation méthodologique, corporatisme conservateur ou compromission silencieuse - appellent à une surmédication dont on pourrait se passer

c) Des visiteurs médicaux<sup>415</sup> en cabinet, à l'hôpital ou en clinique, qui viennent présenter leurs nouveautés

d) Des présentations trompeuses de méga-essais sponsorisés gonflant les bénéfices (alias *conflation*) et minimisant les risques des nouveaux produits ou indications

e) De rémunérations bonifiées par des régimes de soins mal avisés (e.g. rémunération à l'activité), sur la base d'activités futiles de prévention médicalisée (e.g. certain bilans médicaux, niveaux-cibles, dépistages et contrôles stricts menant à des interventions douteuses)

f) Du mélange des genres en confondant dans la littérature scientifique la validité interne avec la validité externe, chacune exigeant des mesures de contrôle différentes et des façons distinctes de présenter les résultats

g) De l'oubli, de l'ignorance ou du déni des effets indésirables graves ou fréquents, des contraintes du traitement, des couts personnels et collectifs directs et indirects, et des valeurs du patient.

### PROTHÈSE DE HANCHE DÉFECTUEUSE

DOM : matériovigilance

EN : **defective hip prosthesis**

SOC : « The use of metal-on-metal bearings in total hip replacements has seen a sharp decline after a decade-long increase in their use, due to the recall of DePuy's ASR prosthesis and the growing realization that metal-on-metal prostheses are associated not only with a high failure rates but also elevated systemic cobalt and chromium levels...

In the U.S., the ASR XL total hip replacement passed through the FDA's 510(k) clearance process via the "substantial equivalence" route wherein companies need only to show that their product is similar to a 'predicate' device already on the market.

In 2007 the *Australian National Joint Replacement Registry* reported that the DePuy ASR required **revisions at a rate 5 times** the expected rate at 2 years. Following years of *denial* by DePuy that ASR implants were failing, ASR hip prostheses were recalled from the U.S. market on August 24, 2010<sup>416</sup> »

« In 2013 Johnson & Johnson announces it will pay about **\$2.5 G** to settle thousands of lawsuits filed by patients who already underwent surgery to replace the company's faulty metal-on-metal hip implants, which failed at higher rates than traditional hip implants and were eventually recalled<sup>417</sup>».

\* Le silence pendant une décennie de la profession orthopédique, choyée par les largesses du fabricant, n'est pas à son honneur, tout comme la laxité des agences en matière de matériovigilance. Rien qu'en 2013, les orthopédistes américains ont reçu directement environ **82 M \$ par an** de DePuy Synthes, filiale de Johnson & Johnson<sup>418</sup>

### PSYCHIATRIE SOUS INFLUENCE

SYN : pharma-co-dépendance en psychiatrie

<sup>414</sup> Godlee F. BMJ 2014 ; 349: g5448

<sup>415</sup> Mintzes et al., 2013. JGIM 28(10): 1368 - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23558775>

<sup>416</sup> Bennett & Restaino. PharmedOut Conference

<sup>417</sup> <http://www.modernhealthcare.com/article/20131119/NEWS/311199950>

<sup>418</sup> <http://time.com/3453649/doctors-drug-company-search-tool/>

EN : « In *Psychiatry Under the Influence*<sup>419</sup>, we documented the corrupt behavior, which could be found in every corner of psychiatry: the false story told to the public about drugs that fixed chemical imbalances in the brain; the biasing of clinical trials by design; the spinning of results; the hiding of poor long-term results; the expansion of diagnostic categories for commercial purposes; and the publishing of clinical trial guidelines that inevitably promoted the use of psychiatric drugs.<sup>420</sup> »

SOC : Un des meilleurs journalistes d'enquête en psychopharmacologie a documenté les comportements corrompus répandus en psychiatrie :

- a) la diffusion dans l'opinion publique du faux paradigme que les médicaments corrigent les désordres biochimiques du cerveau;
- b) la manipulation orchestrée des essais cliniques et des résultats;
- c) l'élargissement mercantile des catégories diagnostiques; et
- d) la publication de directives cliniques dites factuelles qui aboutissent inévitablement à l'usage de psychotropes

#### PSYCHOPHARMACOLOGIE INSTITUTIONNELLE : LA CORRUPTION

EN : **institutional corruption in psychopharmacology**

« In 2010, Robert Whitaker published *Anatomy of an Epidemic*, and wrote about the long-term effects of antipsychotics, and concluded that there is a history of science that leads to this conclusion: on the whole, antipsychotics worsen the long-term outcomes of people diagnosed with schizophrenia and other psychotic disorders. Joanna Moncrieff has similarly written about the hazards of antipsychotics in her book *The Bitterest Pills*. So too has Peter Gøtzsche in *Deadly Psychiatry and Organized Denial*.<sup>421</sup> »

#### PUBLICATIONS TROMPEUSES

EN : **misleading publications**

SOC: On peut distinguer trois niveaux de tromperie dans les publications scientifiques :

1. Des données numériques inventées ou copiées, donc frauduleuses, encore plutôt rares :

- a) la *fabrication* de résultats pour qu'ils collent avec la thèse qu'on veut défendre
- b) le *plagiat* qui consiste à reprendre des parties entières de résultats généralement publiés dans de 'petites revues' peu lues (ces deux formes sont rares- et fortement réprouvées, jusqu'à la rétraction)

2. Une présentation trompeuse (données réelles mais interprétation manipulée) :

- c) leur *simplification* – on ne garde que ce qui va dans le sens de ce qu'on veut démontrer (la conflation, i.e. l'exagération des bienfaits et la minimisation des méfaits, en fait partie)<sup>422</sup>. La grande majorité en souffre.
- d) le *bricolage* des résultats pour que les mesures coïncident bien avec la théorie ou la modélisation<sup>423</sup>

3. Une méthodologie défectueuse ou une pertinence inadéquate. La majorité des conclusions sont fausses<sup>424</sup>. Des éditeurs qui ont scruté les 100 revues savantes les mieux cotées ont découvert que moins de 1% de toutes les études publiées associaient bonne méthodologie pertinence clinique<sup>425</sup>.

#### PUBLICITÉ DIRECTE AU CONSOMMATEUR

EN : **direct to consumer advertising ; DTCA**

« Direct-to-consumer advertising is a massive medical intervention with unproven public health benefit, dubious plausibility, and suggestive evidence of harm<sup>426</sup>. » - « By 2006, Pharma was spending \$5.5 billion a year on DTC advertising----as much the U.S. government was spending in an entire month in the Iraq War<sup>427</sup>. »

<sup>419</sup> PSYCHIATRY UNDER THE INFLUENCE : Institutional Corruption, Social Injury, And Prescriptions For Reform. Robert WHITAKER & Lisa COSGROVE. Basingstoke (UK): Palgrave-Mcmillan; 2015 - ISBN-10: 113750692X - ISBN-13: 978-1137506924

<sup>420</sup> Robert Whitaker - <https://www.madinamerica.com/2017/05/psychiatry-defends-its-antipsychotics-case-study-of-institutional-corruption/>

<sup>421</sup> Whitaker R. <https://www.madinamerica.com/2017/05/psychiatry-defends-its-antipsychotics-case-study-of-institutional-corruption/>

<sup>422</sup> <http://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.0020124> - environ 90% des publications

<sup>423</sup> <http://www.la-croix.com/Sciences-et-ethique/Sciences/Comment-renforcer-l-integrite-scientifique-des-chercheurs-2016-07-11-1200775227>

<sup>424</sup> Ioannidis JPA. PLoS Med 2005 ; 2 : e124

<sup>425</sup> Altman DG. JAMA 2002 ; 287 : 2765

<sup>426</sup> [http://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2628701?amp;utm\\_source=JAMAPublishAheadofPrint](http://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2628701?amp;utm_source=JAMAPublishAheadofPrint)

<sup>427</sup> Martha Rosenberg ,15.9.2017 - [https://www.opednews.com/articles/Filmmaker-Takes-Dead-Aim-a-by-Martha-Rosenberg-Crime-Murder\\_Drug-Companies-Marketing\\_Killing\\_Mass-Murder-170915-898.html](https://www.opednews.com/articles/Filmmaker-Takes-Dead-Aim-a-by-Martha-Rosenberg-Crime-Murder_Drug-Companies-Marketing_Killing_Mass-Murder-170915-898.html)

SOC : légalisée en Nouvelle Zélande en 1981, aux É.-U. en 1997 et au Brésil en 2008. Cette forme de promotion est trompeuse, dangereuse et couteuse, et ne devrait pas être autorisée. Les collectifs de consommateurs s'y sont toujours opposés – Dans les autres pays, elle se fait quand même de façon insidieuse par les réseaux sociaux, les sites web, les campagnes d'information, et par le contournement non sanctionné des règlements existants (comme c'est le cas au Canada.) On peut parler de *publicité indirecte* au consommateur

### **PUBLICITÉ TÉLÉVISUELLE DE PRODUITS ORDONNANCÉS (É.-U.)**

DOM : média grand public

SOC : la publicité directe sous toutes ses formes est contreproductive, irrationnelle et constamment dénoncée en sociologie du médicament

EN : **TV advertising of prescription drugs (USA)**

« With one month still to go, 2017 is already a record-breaking year for pharma advertising. TV ad spending totaled **\$3.2 billion** through the end of November, according to data from real-time TV ad tracker iSpot.tv. That's well ahead of the full-year 2016 TV spend of **\$3.11 billion**.<sup>428</sup> » ... « That much money buys you influence. It buys you control. Fox News division gets up to 70% of advertising revenues during non-election years from the pharmaceutical companies. If a major network suddenly decided to set its hounds loose and investigate the overall devastating effects of medical drugs on the public, there would be hell to pay at the network. Drug companies wouldn't stand for it.<sup>429</sup> »

### **PUBLICITÉS PHARMACEUTIQUES TROMPEUSES**

EN : **misleading pharmaceutical advertisements**

SOC : « Les publicités trompeuses peuvent avoir de graves conséquences négatives, dont l'augmentation du cout des soins, de la morbidité et même de la mortalité<sup>430</sup> » selon un ex-commissaire de la FDA

### **PUTE**

DOM : leaders d'opinion sponsorisés

EN : **whore**

EX : « Some physicians become known as *whores*. Whore is a strong descriptor but I heard it repeatedly from colleagues about physicians who tour the country for drug companies. Still I held back using the 'W' word until the wife of a prominent academic physician in a major medical center used it to describe her husband »<sup>431</sup> selon un ex-rédacteur en chef du *New England Journal of Medicine* - « Seemingly independent *whore doctors* who were *hired guns* for the company<sup>432</sup> »

### **RANDOMISATION**

EN : **randomization; randomisation** (British)

SYN : assignation aléatoire; répartition par tirage au sort

= en expérimentation comparative, assignation des sujets à un groupe ou l'autre par le recours au hasard

NOTE : l'objectif est de répartir équitablement les sujets quant à leurs prédispositions à bien ou mal répondre au traitement expérimenté. Bien qu'on puisse utiliser la stratification pour bien répartir des caractéristiques *connues* pouvant influencer les résultats (âge, sexe, sévérité de la maladie, etc.), seule la randomisation permet de répartir équitablement les prédispositions à répondre qui sont *inconnues*. On peut vérifier son succès en comparant statistiquement chacune des valeurs initiales (*baseline values*) des caractéristiques mesurées à l'inclusion; celles qui s'avèrent inégalement réparties peuvent être compensées par *ajustement* statistique

### **RAPPELS TARDIFS À SANTÉ CANADA**

« L'Agence européenne des médicaments (EMA) et la FDA ont alerté leurs citoyens avant le Canada lors du rappel mondial de médicaments à base de valsartan. Le rappel de Vioxx (roécocoxib), un anti-inflammatoire non stéroïdien, en 2004, a été fait des mois après celui des É.-U. Le rappel de Prepulsid (cisapride) en 2000, un médicament visant à soulager les reflux gastriques et qui a fait des dizaines de morts au Canada, dont la fille de 15 ans de l'ancien député Conservateur fédéral Terence Young. La FDA avait fait le rappel de ce médicament des mois avant le Canada<sup>433</sup> »

<sup>428</sup> <https://www.fiercepharma.com/marketing/pharma-tv-ad-spending-tops-2016-total-one-month-left-led-by-abbvie-and-pfizer>

<sup>429</sup> [https://www.opednews.com/articles/Big-Pharma-s-control-over-by-Jon-Rappoport-Big-Pharma\\_Drugs\\_Globalism\\_Health-171215-663.html](https://www.opednews.com/articles/Big-Pharma-s-control-over-by-Jon-Rappoport-Big-Pharma_Drugs_Globalism_Health-171215-663.html)

<sup>430</sup> D Kessler. *Ann Intern Med*. 1992 ; 116(11): 950

<sup>431</sup> Jerome Kassirer, *On The Take*, Page 25 of Money-Warped Behavior, the title of Chapter Two

<sup>432</sup> David Healy, *Deadly Medicines*, page 100

<sup>433</sup> <https://www.ledevoir.com/societe/sante/534794/les-pharmaceutiques-hors-de-contrôle>

NOTE : pour le vassartan, il s'agit d'un rappel pour défaut matériel; pour le Vioxx et le Prepulsid, il s'agit d'un retrait du marché  
EN : **belated recalls at Health Canada**

### RÉACTOVIGILANCE

EN : **reagent vigilance / surveillance**

= surveillance des incidents et des risques d'incident résultant de l'utilisation d'un dispositif médical de diagnostic in vitro abrégé DMDIV<sup>434</sup>

### RECHERCHE APPLIQUÉE

= étude de l'application des connaissances scientifiques biomédicales à la pratique médicale ; elle est à visée *pragmatique*, pour améliorer les soins, pour servir de base aux décisions de soins et en santé publique.

NOTE : Par opposition à *recherche fondamentale*.

Les médecins confondent souvent la recherche clinique avec la recherche appliquée. Une recherche chez des volontaires peut avoir une visée *fondamentale* (ex. : administrer un médicament pour élucider un mécanisme homéostatique ou préciser un mécanisme pharmacocinétique). Une autre chez des animaux peut avoir une visée appliquée (ex. : déterminer la dose toxique chez le rat pour déterminer la première dose à administrer au premier volontaire en essai de phase I)

SOC : La *médecine factuelle* est une recherche biomédicale appliquée aux décisions de soins. Cette science appliquée constituait un progrès tant qu'elle ne commença pas à être dévoyée aux services d'intérêts industriels et professionnels

EN : **applied research**

### RECHERCHE ET LE DÉVELOPPEMENT, LA

= la *recherche* vise la découverte de nouveaux produits ; le *développement* est la « Mise au point industrielle, phase précédant celle de la commercialisation et faisant suite à celle de la découverte de celui-ci<sup>435</sup>»

EN : **research and development ; R&D**

### RECHERCHE FONDAMENTALE

DOM : biomédical

EN : **basic / fundamental research**

= étude par la méthode scientifique des phénomènes biologiques et médicaux ; elle est à visée *explicative*, pour améliorer les connaissances. Par opposition à *recherche appliquée* exigeant des analyses *pragmatiques*

NOTE : par opposition à *applied research*. Les médecins confondent souvent la recherche en laboratoire avec la recherche fondamentale. Mais certaines recherches appliquées se font en laboratoire (ex. développement de médicaments, de vaccins, de dispositifs)

### RECOMMANDATIONS

EN : **guidelines**

SYN : guides / directives / consignes de pratique clinique

### RÉDACTEUR ANONYME

EN : **ghostwriter**

SYN : nègre; scribe ; rédacteur en coulisse ; rédacteur fantôme *calque inutile et discutable*

= rédacteur professionnel d'entreprise, qui écrit des articles signés par des cliniciens universitaires influents aussi appelés *leaders d'opinion* et parfois *dealeurs d'opinion* par ironie. Ceux-ci sont des prête-noms (*ghosted authors*) et l'article est dit rédigé en sous-main (*ghostwritten paper*) – « Nègre : Auteur rédigeant en douce pour le compte d'un autre, sans figurer sur la couverture de l'ouvrage<sup>436</sup> »

<sup>434</sup> [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/0780b07693d01ad71aaf11a8e5834e94.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0780b07693d01ad71aaf11a8e5834e94.pdf)

<sup>435</sup> <http://www.cnrtl.fr/definition/d%C3%A9veloppement>

<sup>436</sup> Luc Cifer. Prescrire 2011 ; 31(332) : 474

VOIR AUSSI : PATERNITÉ D'ARTICLE

### RÉFLEXE DE PHARMACOVIGILANCE

DOM : pharmacothérapie ; pratique clinique ; FMC

EN :

DÉF : évoquer une cause médicamenteuse devant toute pathologie ou symptomatologie un tant soit peu inattendue ou inexplicée

NOTE : après la suspicion, on procède à l'imputation extrinsèque (littérature, monographie) et intrinsèque (voir l'entrée CRITÈRES D'IMPUTATION D'UNE OBSERVATION CLINIQUE)

### RÉFLEXIONS ÉPISTÉMIQUES

EN : **epistemologic reflexions**

SOC : « Les difficultés générées par la recherche biomédicale actuelle viennent de l'écart croissant entre les problèmes de la pratique au quotidien et la production scientifique et elles sont essentiellement dues à la pauvreté des réflexions épistémiques<sup>437</sup> »

### RÉFORMES NÉCESSAIRES EN POLITIQUE SANITAIRE (FR)

\* Début 2012, le collectif de médecins français *Formindep* demande à son prochain gouvernement d'améliorer la transparence et l'indépendance du système de santé pour réduire le risque sanitaire lié aux influences industrielles et commerciales :

- a) la *transparence* de l'information et des liens d'intérêts des acteurs de santé
- b) l'*indépendance* de l'expertise et l'*impartialité* des décisions d'ordre sanitaire par les autorités, les soignants
- c) la *protection* des lanceurs d'alerte
- d) La remise en question des actions de santé publique qui ne reposent pas sur des données fiables, influencées par des COI et susceptibles de nuire à la qualité de l'information et des soins (comme le dépistage mammographique de masse)
- e) Une protection renforcée contre l'intrusion des intérêts industriels et commerciaux dans l'Ansm, et contre la mainmise des firmes sur l'EMA

### RÈGLEMENT À L'AMIABLE

DOM : juridique

SYN : règlement hors cour; règlement amiable

EN : **settlement agreement ; out of court agreement**

« After these revelations, the company abruptly settled the case<sup>438</sup> ... Après ces révélations, la compagnie a précipitamment réglé hors cour »

SOC : Manœuvre souvent utilisée par les fabricants poursuivis en justice, afin d'éviter un procès ainsi que la divulgation, par ordre de la cour, de documents internes trop compromettants voire scandaleux et qui pourraient ternir la réputation de la firme. Une façon préférée des firmes de mettre fin aux recours en justice par des patients lésés, évitant des procès dont la documentation incriminante pourrait ensuite relever du domaine public. Les entreprises préfèrent perdre un peu d'argent plutôt que voir leur réputation ternie

### RÉGLEMENTATION

NOTE : En français médico-pharmaceutique, *réglementation* et *régulation* ne sont pas parfaitement synonymes même si plusieurs auteurs ne font pas la différence. Les anglais utilisent *regulation* dans plus d'un sens en français :

(a) *régulation* : dans le sens de *ajustement, équilibre, stabilisation*. C'est un terme en physique (régulation thermique), en finance (régulation des marchés), en circulation (régulation du trafic), en biologie (régulation de la glycémie), en technologie (régulation d'un chronomètre), en zoologie (régulation des populations), en reproduction (régulation des naissances), afin d'ajuster au bon niveau, d'atteindre un équilibre, de stabiliser un système.

(b) *régulation* : dans un sens élargi de *supervision, contrôle, encadrement, surveillance*, d'un secteur d'activité par une autorité de tutelle. La *réglementation* définie ci-après en (c) fait partie de la *régulation* en (b). Ainsi un ministère de la Santé peut décider

<sup>437</sup> Jean-Pierre BOISSEL, *Médecine* 2015 ; 11(1), page 33

<sup>438</sup> Roy M Poses. <http://hcrenewal.blogspot.com/2012/02/semi-retirement-of-salesman-weldon-to.html>

de *réguler* ou non certains produits (les aliments, le tabac, la marijuana, les plantes médicinales, les nutriceutiques...) ou certaines activités (la psychothérapie, la phytothérapie, l'ostéopathie, la chiropratique, l'acupuncture...). En psychiatrie on parle de réunion de *régulation* dans le sens de réunion de supervision d'équipe soignante...

« Oui, la *régulation* du marché pharmaceutique est un facteur de progrès sanitaire !<sup>439</sup> » - Cette *régulation* inclut l'encadrement des brevets, de la publicité, des AMM, des EIM après l'AMM, des prix, de l'approvisionnement, des mésusages, de la surprescription, etc.

(c) *règlementation* : ensemble précis et spécifique de *règles, lois, arrêtés, règlements, directives*. C'est l'ensemble des règlements imposés, des dispositions des lois, des règles découlant d'un décret, d'une directive qui impose des obligations précises et régissent une activité. En santé, par un Ordre professionnel, par une Agence du médicament ou de Santé publique, etc. Par exemple les critères d'autorisation d'un nouveau produit ou d'une nouvelle indication, ou encore ceux concernant le signalement d'un effet indésirable aux autorités par les firmes, sont régis par un ensemble de règles spécifiques.

La *régulation* décrite en (b) et la *règlementation* décrite en (c) revêtent des aspects sociologiques, politiques et administratifs. La *règlementation* peut avoir pour objectif la *régulation*, mais peut aussi avoir de tout autres buts. Inversement, la *régulation* peut se faire à travers des *règlements*, mais peut aussi se faire d'autres façons<sup>440</sup>.

### RÈGLEMENTEUR

NOTE : Celui qui règle est un *règlementeur*<sup>441</sup> - L'accent grave est accepté par les rectifications 1990

EX : En matière de produits de santé c'est l'agence du médicament qui assume ce rôle.

= *Règlementeurs* (regulators) désigne les *autorités de réglementation* (regulatory authorities) et le *personnel de la réglementation* (regulatory personnel / staff / officers).

SYN: gendarmes du médicament (*regulatory watchdogs*) est familier

EN : **regulator**

### RÈGLES NON ÉCRITES DE LA FORMATION CONTINUE SPONSORISÉE

SOC : Le sponsoring met fin à la liberté universitaire et à l'impartialité des formateurs en matière de pharmacothérapie

EN : **unwritten rules of sponsored continuing education**

EX : In her book, *The Truth About Statins*, cardiologist Barbara Roberts echoes others' experience. She agreed to speak about Pfizer's Lipitor™ (atorvastatin) and gender-specific aspects of heart disease in women, but told Pfizer 'that I wasn't interested in just getting up in front of a bunch of doctors and plugging one or another of Pfizer's medicines.' Declining to use Pfizer-supplied slides, she created her own slides for the speeches 'until one night a regional manager attended one of my talks—and suddenly I was no longer invited by Pfizer to give lectures'

### REJETS DE DOSSIERS D'AMM (É.-U.)

SOC : cette laxité mène à la commercialisation de produits dangereux, inefficaces et inefficients, qui subiront une mise en garde ou un retrait seulement après que les promoteurs auront engrangé leurs profits. À la FDA depuis 10 ans on a doublé les AMM de nouvelles molécules en réduisant de moitié le rejet de leurs dossiers

EN : **rejections of new drug applications (NDAs)**

« The Center for Drug Evaluation and Research is denying a smaller percentage of all drug applications : from 40,7% in 2008 to only 19,7% in 2017. Thus allowing a growing number of 'novel' drugs marketing approvals, from 24 in 2008 to 46 in 2017<sup>442</sup> »

### RELANCE À L'OBSERVANCE

EN : **compliance reminder**

SOC : technique utilisée presque exclusivement dans l'intérêt des firmes car la fidélisation à la marque (*brand loyalty*) coûte moins cher en promotion que la création d'une nouvelle clientèle. Ce peut être par téléphone, accompagnement, courriel ou texto, mais l'insertion dans une formulation orale d'une puce reliée à un « centre de surveillance » mérite le qualificatif

<sup>439</sup> Prescrire 2011 ; 31(332) : 455

<sup>440</sup> Larousse (FR), Cnrtl (FR), Oqlf(QC), TermiumPlus(CA)

<sup>441</sup> <http://www.cnrtl.fr/definition/reglementeur>

<sup>442</sup> <https://www.propublica.org/article/fda-repays-industry-by-rushing-risky-drugs-to-market>

d'observance coercitive et soulève un sérieux problème d'éthique biomédicale, notamment en psychopharmacologie

### RÉMANENCE, EFFET DE

SOC : construction sociale des fabricants et de leurs vassaux dans le suivi observationnel des patients ayant participé à un essai clinique de type préventif sur critères substitutifs : glycémie, tension et cholestérolémie à titre d'exemples

EN : **legacy effect**

### RENDEMENT DE COMPTES

SYN : responsabilité

\* lors des accidents médicamenteux, même pour ceux qui sont catastrophiques, il est difficile de remonter la chaîne des rendements de comptes

**accountability**

### RÉPARATION ET INDEMNISATION

DOM : droit en santé ; accidents médicamenteux

EN : **redress and compensation**

SOC : Demander réparation et indemnisation de la part du fabricant, après un événement indésirable non pleinement libellé dans la monographie, va de laborieux et coûteux à pratiquement impossible pour la plupart des victimes dans la plupart des pays, qu'il s'agisse de médicament, dispositif ou vaccin

### RÉPLICABILITÉ

SYN : reproductibilité

« Une entreprise est en cours en biologie du cancer, après que des chercheurs travaillant pour des entreprises privées (Bayer et Amgen) ont alerté la communauté scientifique, entre 2011 et 2012, sur le fait que la grande majorité des expériences publiées dans les disciplines bio-médicales n'étaient pas reproductibles. Ces derniers disent n'être parvenus à répliquer qu'une toute petite minorité (entre 11 et 25 %) d'expériences...

On peut distinguer 4 facteurs principaux à l'origine du manque de fiabilité des résultats publiés dans les revues de sciences sociales et de recherche bio-médicale :

- a) le fait que la culture scientifique accorde une importance exclusive aux résultats novateurs et « positifs »,
- b) l'excessive flexibilité dans l'analyse statistique des résultats,
- c) l'absence de réplication des travaux antérieurs par des laboratoires autres que ceux ayant publié les études princeps, et
- d) la faiblesse des échantillons<sup>443</sup> »

\* La situation est encore pire en pharmacologie clinique ; on lira les articles de Ioannidis sur le sujet. Le manque de rigueur et de transparence est à l'origine de cette lacune méthodologique trop fréquente en recherche clinique, ainsi que du désir d'avoir raison plutôt que d'améliorer le savoir, d'autant plus que les sources de financements sont génératrices de conflits d'intérêts

EN : **replicability ; reproducibility**

### REPRÉSAILLES

DOM : lanceur d'alerte ; dénonciateur

a) Le chimiste canadien *Pierre Blais* dénonce la toxicité potentielle d'une marque d'implant mammaire défectueuse et perd son emploi à Santé Canada dont il critique la laxité en matière de surveillance ; la justice lui accordera une compensation salariale, reconnaissant qu'il avait eu raison ; la marque Meme sera bannie

b) Le psychopharmacologue gallois *David Healy*, dénonciateur notoire de la suicidalité sous antidépresseur de type ISRS, perd à la dernière minute une offre d'emploi prestigieuse à Toronto dans une institution universitaire, sous la pression d'un leader d'opinion très puissant (Dr Nemeroff) et complice d'une firme généreuse envers l'Université de Toronto

c) La pédo-hématologue canadienne *Nancy Olivieri* publie au nom de la liberté universitaire ses soupçons d'un effet nocif noté en cours de l'essai clinique d'un médicament thalassémique, malgré la clause de confidentialité liée à la subvention du manufacturier canadien et celui-ci (Apotex) la menace en justice. Sa réputation est basement salie, au point de devoir

---

<sup>443</sup> Aurélien Allard. <http://www.laviedesidees.fr/La-crise-de-la-replicabilite.html>

réorienter sa carrière. L'affaire a révélé combien le monde universitaire était coincé...

Son université, son hôpital, et une majorité de collègues ont fait preuve d'un *silence* coupable et seule l'*Association canadienne des professeures et professeurs d'université* l'a soutenue contre le harcèlement judiciaire d'un commanditaire...

Pourtant la liberté universitaire était en jeu, tout comme l'intégrité en recherche médicale car celle-ci devient trompeuse quand l'intérêt des sponsors l'emporte sur la rigueur scientifique et la transparence. Le silence du milieu universitaire est à dénoncer tout comme l'*impunité des intimidateurs* : le supérieur de Olivieri, Dr Gideon Koren, posta des lettres anonymes vitrioliques pour salir sa réputation, fut identifié aux frais de la victime par le DNA de sa salive sous les timbres, et conserva toutes ses fonctions hospitalo-universitaires ; en fin de carrière il se réfugia au Moyen-Orient.

d) *Brandy Vaughan* quitte Merck et divulgue l'inconduite entourant les EIM angiopathiques du Vioxx, trop longtemps cachés, et dénonce la survaccination en pédiatrie moussée par les fabricants ainsi que les AMM vaccinales accordées sans comparaison à un vrai placebo (salin seul). Elle subit des représailles : attaques informatiques contre son site, son ordi, ses messages, ses paiements en ligne ; piratage de ses comptes de banque ; cambriolages ; intimidations et menaces de mort voilées<sup>444</sup> ; elle dut fermer ses comptes et déménager.

e) *Alain Braillon*, expert français dans un conseil permanent du Ministère de la santé, illégalement congédié en 2009 pour avoir remis en question la méthodologie de la recherche, les intérêts particuliers et les dangers à la santé entourant le tabac et l'alcool<sup>445</sup>

f) Le cardiologue britannique *Peter Wilmshurst* fut harcelé et poursuivi pour avoir dénoncé dans *The Guardian* en 1985 les irrégularités durant la mise au point de l'*amrinone* de Sterling-Winthrop par des pontes de Harvard ; la firme nia tout et menaça de poursuites. La falsification des dossiers et l'occultation des effets indésirables furent mise à jour. – Ce lanceur d'alerte participa aussi à l'évaluation d'un dispositif médical intracardiaque (STARflex) contre la migraine chez des porteurs d'un foramen ovale (anomalie cardiaque congénitale). Quand il rapporta des résultats négatifs, il reçut du fabricant (NMT Medical) de nombreuses poursuites pour libel diffamatoire.

f) En 2003 une campagne promotionnelle violente d'un hypolipidémiant (dont l'illustration principal était le pied d'un cadavre dans une morgue) avait été dénoncée par les Docteurs Christian Lehmann et *Martin Winckler*, celui-ci en parla sur France Inter, et quelques semaines plus tard fut "remercié" de l'antenne grâce au lobbying du Leem qui représente les fabricants novateurs en France<sup>446</sup>

#### EN : reprisals ; retaliation

a) *Loren Mosher*, former chief of the schizophrenia research branch of the *National Institute of Mental Health* (NIMH), was fired from his post after advocating a psychosocial approach to psychosis<sup>447</sup>... The pharmaceutical industry has no interest in repositioning schizophrenia as a psychological or psychosocial problem; antipsychotic drugs bring in \$11.7 G annually in 2017.

#### RESPONSABILITÉS COMPARÉES ENTRE AUTOMOBILES ET PRODUITS DE SANTÉ

\* General Motors fut poursuivie pour les 84 décès<sup>448</sup> liés à la défaillance d'un commutateur central d'allumage (valant 0,57 \$) dont la défektivité était connue depuis plus de 10 ans, causant subitement une panne totale. Hyundai, Kia et d'autres firmes le furent pour avoir exagéré la consommation d'essence de certains modèles - mesurée en conditions idéales ne correspondant pas à l'usage courant, à l'instar des essais cliniques conduits en conditions optimales...

\* Les pharmaceutiques échappent à la justice, tant par passe-droits que par échappatoires législatives et réglementaires, quand elles retardent de plusieurs années le retrait du marché pour cause d'effets indésirables *mortels*... Elles utilisent des résultats obtenus en situation expérimentale et artificielle, au cours d'essais cliniques contrôlés, pour les extrapoler en situation clinique où ils sont moins bénéfiques. Les labos jouissent d'une sorte d'immunité même pour des médicaments mortels.

<sup>444</sup> Vidéo bilingue : <https://www.prevention-sante.eu/radio-tv/scandale-chez-merck-une-ancienne-cadre-brandy-vaughan-avoue-tout>

<sup>445</sup> <http://senseaboutscience.org/activities/2017-john-maddox-prize/>

<sup>446</sup> <http://enattendanth5n1.20minutes-blogs.fr/archive/2013/02/17/cholesterol-10-ans-avant-le-pr-even-deux-generalistes-lancen.html>

<sup>447</sup> <https://www.madinamerica.com/2017/12/reexamining-schizophrenia-brain-disease/>

<sup>448</sup> <http://www.autonews.com/article/20150413/OEM11/150419970/gm-ignition-switch-death-toll-rises-to-84>

EN : **accountability of car and drug manufacturers compared**

### RÉSULTATS DES ESSAIS ET LIENS FINANCIERS

EN : **trial outcomes and financial ties**

DOM : éthique de la recherche; conflits d'intérêts (COI)

SOC : Quand les principaux chercheurs ont des liens financiers avec le sponsor d'un essai clinique, il y a > 3 fois plus de chances que les résultats soient positifs (favorables au produit étudié) qu'en l'absence de tels liens, selon 195 études publiées en 2013 dans les meilleures revues savantes; 58 % des auteurs principaux avaient des liens. Le rapport brut des cotes était de 3,23, et de 3,37 après ajustement statistique<sup>449</sup>.

### RÉSUMÉ

SYN : sommaire; abrégé

EN : **abstract**

DOM : lecture critique

NOTE: *abstract* entre guillemets ou non est un anglicisme inutile quoique répandu

SOC : Le résumé est souvent la section qui souffre le plus de *conflation* et la seule que lisent les cliniciens pressés; le lecteur averti devrait pourtant le lire en tout dernier car elle est souvent trompeuse. Si l'essai est à visée pragmatique, le sommaire ne devrait pas formater les bénéfices en risques relatifs mais en risques absolus, ne devrait pas rapporter l'analyse per protocole mais par intention de traitement, et ne devrait pas contenir de valeurs de P mais des intervalles de confiance.

La conflation y est présente 4 fois sur 5. Un résumé non sélectif est transparent, intégral, complet; malheureusement ces qualités sont rares quand les auteurs ou les commanditaires ont des intérêts particuliers à protéger - Bonne nouvelle, les résumés présentés par PubMed contiennent depuis l'été 2017 les liens d'intérêts et le financement<sup>450</sup>.

### RETARD DE PUBLICATION DES RÉSULTATS D'ESSAIS (É.-U.)

= L'arrêté FDAAA 801 de 2007 fixe une date limite pour rapporter les résultats de certains essais cliniques dans ClinicalTrials.gov. La mise en œuvre en février 2018 révèle, grâce à Ben Goldacre et non à l'agence, que les résultats de seulement 62,5% (155 sur 248) des essais avaient été révélés et que le gouvernement américain, qui aurait pu imposer des amendes d'au moins 14,5 M \$, ne l'a pas fait<sup>451</sup>.

DOM : délinquance des chercheurs cliniques universitaires ou industriels ; laxité réglementaire

EN : **overdue reporting of trial results (USA)**

### RETOUR D'ASCENSEUR

DOM: pharma-co-dépendance; courtisannerie

EN: **back scratching**

"The cosy *back-scratching* link between drug firms and doctors must be broken"<sup>452</sup>

SOC : On lira *Doctors in Denial* de Joel Lexchin publié en 2017, pour apprendre l'historique canadien des dangereuses alliances stratégiques entre la profession, les firmes et les gouvernants

### RETRAIT DU MARCHÉ

EN : **market withdrawal**

SOC : Tout retrait du marché est un échec du système - « Les retraits des médicament trop dangereux mettent tout le monde dans l'embarras<sup>453</sup> :

- a) les agences qui ont autorisé
- b) les firmes qui ont produit et promu
- c) les soignants qui ont prescrit et dispensé
- d) les patients qui ont consommé

<sup>449</sup> Ahn et al. BMJ 2017; 356: i6770 - <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i6770>

<sup>450</sup> <http://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2630691>

<sup>451</sup> Ben Goldacre, 2018- <http://fdaaa.trialstracker.net>

<sup>452</sup> Charles J Wright. Too Much Health Care : We can't afford life's creeping medicalization. Literary Review of Canada 2009;17(9):3

<sup>453</sup> Prescrire 2011 ; 31(330) : 295

e) les ministres qui ont laissé faire »

On retire rarement du marché pour cause d'inefficacité, à la limite on dérembourse (FR) ; c'est dommage<sup>454</sup>

Les firmes retirent parfois par stratégie : laisser la place à un successeur plus payant, abandonner un produit devenu peu rentable après l'échéance du brevet

### REVUE DE MORTALITÉ ET DE MORBIDITÉ

EN : **morbidity and mortality conference**

SOC : Bien que conservée, voire promue, dans certains milieux, cette activité de formation pratiquée surtout en CHU est en voie de disparition dans plusieurs pays développés (tout comme les autopsies à visée pédagogique). C'est pourtant l'occasion de découvrir les erreurs et les maladies médicamenteuses, et contribuer ainsi à la FMC en pharmacothérapie. Évidemment le sujet est délicat, les professionnels n'aiment pas discuter des échecs de leurs interventions

### REVUE PRESCRIRE : SES PALMARÈS

LIRE : Les livraisons de février. On évalue les médicaments et indications présentés dans la rubrique Rayon des Nouveautés de l'année précédente. Chaque mois, les nouveaux médicaments, la qualité de leur conditionnement et de l'information fournie par les firmes à la Rédaction sont passés au crible d'une analyse indépendante permettant l'élaboration de trois Palmarès annuels : (a) intérêt thérapeutique, (b) conditionnement, (c) information.

EN : **awards of Prescrire International**

= Products / indications are evaluated during the previous year in the New Products section of the French edition ; they are eligible for the Prescrire Awards for new drugs and indications - « To Separate the Wheat from the Chaff »

### REVUES SAVANTES COMPROMISES

NOTE : *littérature académique compromise* est un double emprunt sémantique répandu

SOC : L'ex-rédactrice en chef du *New England*, Marcia Angell, se demande si la médecine universitaire ne serait pas à vendre : « Les éditeurs de *revues savantes* sont censés nettoyer les Écuries d'Augias pour assainir une documentation savante de plus en plus compromise ... Les chercheurs sont d'accord pour fonctionner comme auteurs d'articles rédigés par les nègres des firmes<sup>455</sup>»

EN : **compromised academic literature / learned journals**

### RISQUES RELATIFS TROMPEURS

EN : **misleading relative risks**

DOM : coronaropathie ; statistiques

NOTE : l'expression d'un résultat en risque relatif est légitime après l'analyse *explicative* d'un essai clinique de médicament, mais c'est le risque absolu qui est cliniquement pertinent dans l'analyse *pragmatique*. Les promoteurs commettent systématiquement ce mélange de genres afin de magnifier le bénéfice observé ; cette pratique trompeuse fait partie de la *conflation*.

EX : Dans la présentation d'un suivi de 20 ans après l'essai statinique Woscops, on rapporte une réduction de -28% dans la mortalité coronarienne, exprimée en risque relatif. Par contre la réduction du risque absolu n'est que de -0,115% par année, équivalent à un NNT de 870 patients-année<sup>456</sup>. L'erreur est à la limite épistémique, elle est voulue par les promoteurs et relayée par les revues savantes, en plus d'être diffusée par l'establishment médical, par ignorance ou par pharma-co-dépendance (pour demeurer poli...)

**ruptu**

### SAGA RÈGLEMENTAIRE : AMM FRAUDULEUX DU KETEK (É.-U.)

SOC : La fraude entourant l'AMM du Ketek (télithromycine) par la FDA est la saga d'un antibiotique macrolide de type *moi-aussi*. L'étude post-AMM terminée dans le temps record de 5 mois impliquait rien de moins que 24 000 patients et 800 médecins (payés 400\$ par patient) dont plusieurs exercent en pays peu avancés.

Les données furent inventées, manipulées ou inappropriées pour démontrer que le Ketek n'était pas plus nocif que l'association

<sup>454</sup> Alexis Clapin, page 237

<sup>455</sup> Angell M. Is Academic medicine for sale ? *New England* 2000 ; 342(20):1516

<sup>456</sup> Diamond DM. *BMJ* 2017;358:j4171- <http://www.bmj.com/content/358/bmj.j4171/rr>

amoxicilline-clavulanate. Malgré cela, la direction de l'Agence décida d'inclure les résultats de l'étude invalide dans le dossier d'AMM présenté au comité d'évaluation de la FDA, sans l'informer de la *fraude*<sup>457</sup>.

Une médecin participante passa 57 mois dans une prison fédérale pour *fraude* commise lors de l'essai # 3014 (plus de 360 faux patients) et le Démocrate Grassley dénonça vertement la FDA lors de la comparution devant le Congrès.

EN : **regulatory saga : fraudulent Ketek™ approval (USA)**

"On April Fool's Day in 2004 the FDA certified Ketek™ (telithromycin) as safe and effective, a decision based heavily on the basis of overseas trials in Hungary, Morocco, Tunisia and Turkey... The approval came less than a month after Dr Anne Kirkman-Campbell of Gadsden, Alabama was sentenced to 57 months in prison for falsifying her own Ketek® data, at least 91% of her patients were falsified"<sup>458</sup>

« The FDA and the Case of Ketek: A fraudulent trial, a woman physician in prison, a congressional hearing, non validated pre-and post-marketing data and a whistle-blower in the advisory committee: all the ingredients of a contemporary saga »<sup>459</sup>

### SANTÉISME COERCITIF

EN : **coercive healthyism**

LIRE : *La fin de la médecine à visage humain [ et la naissance d'une médecine coercitive ]*, Petr Skrabanek, Paris : Odile Jacob; 1995 – Traduit de *The Death of Humane Medicine and the Rise of Coercive Healthyism*, London : Social Affairs Unit; 1994 - Lire aussi : *Idées folles et idées fausses en médecine*, Petr Skrabanek & James McCormick, Paris : Odile Jacob ; 1997, traduit de *Follies and Fallacies In Medicine*, Amherst NY : Prometheus; 1990

SOC : L'auteur dénonce

- l'idéologie de la santé (rejoignant le concept du 'surplus de santé' de l'anthropologue Joseph Dumit),
- le culte du style de vie, et
- une *médecine coercitive*, dans le sillage du médecin Thomas McKeown et du philosophe Ivan Illich et de l'auteur de théâtre Jules Romain (Dr Knock)

La pharmacologie préventive, 'la santé pour tous', 'la santé positive', la médecine anticipative (contre les maladies virtuelles) et celle de performance, y sont vertement remises en question

### SCANDALE PHARMACEUTIQUE

SOC : Quand certains EIM inacceptables et graves se produisent plusieurs fois malgré leur évitabilité et s'ils sont connus du promoteur ou d'une autorité sans les divulguer ou sans réagir adéquatement, le drame devient un *scandale* public si quatre conditions sont présentes:

- Énormité : le tort causé est évident, sans équivoque, dramatique, son énormité ne fait de doute pour aucun groupe social
- Immoralité : le geste est nettement incompatible avec les valeurs morales et les normes de la société
- Abus de confiance : le geste était inattendu d'une personne ou institution dont on attend une attitude responsable
- Camouflage : le geste fut en quelque sorte caché avant son dévoilement par des gens de l'extérieur<sup>460</sup>

EX : On ne manque pas de manipulations ou de rétentions de données embarrassantes, d'essais cliniques manipulés de la conception à leur exécution et de leur analyse à leur présentations, de marketing non règlementaire, ou de prix abusifs :

Upjohn avec Halcion™, Merck avec Vioxx™ et Gardasil, GSK pour l'Avandia™ et le Paxil™, Lilly et son Prozac™ et son Zyprexa™ et son Benoxapropfen, Bristol Myers-Squibbs avec son Pravachol™<sup>461</sup>... sans compter Roche et le Tamiflu™, Servier et le Mediator™ et le Protelos, Parke-Davis et le Neurontin™, les Agences de santé (FR, CA, JA) et les fournisseurs de sang contaminé, l'OMS et les promoteurs de la pseudo-pandémie H1N1 2009, Ciba Geigy et le clioquinol (Enterovioform), ...

les revues savantes et leurs auteurs prête-noms, les guides de pratique par experts sponsorisés, le prix de Lucentis comparé à

<sup>457</sup> Lettre du sénateur Grassley le 13.12.2006

<sup>458</sup> Barlett & Steele, Deadly Medicine. Vanity Fair January 2011, <http://www.vanityfair.com/politics/features/2011/01/deadly-medicine-201101>

<sup>459</sup> Ross DB. N Engl J Med 2007; 356(16) :1601 - <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp078032>

<sup>460</sup> Barton Cobert & Pierre Biron. Practical Drug Safety. Sudbury (MA): Jones & Bartlett; 2009 – 402 pages

<sup>461</sup> Jacques Thivierge, communication 2012

Aventis contre la dégénérescence maculaire, les statistiques invalides, le prix des nouveaux produits dit orphelins, le prix des nouveaux anticancéreux adjuvants, le prix des antirhumastismaux, la timidité de la matériovigilance et de la pharmacovigilance organisées et de la vaccinovigilance (hépatite B, papillomavirus...), ...

les statines chez les femmes et en prévention primaire ; l'accréditation universitaire de la FMC sponsorisée; les leaders d'opinion corrompus ; la punition des lanceurs d'alerte et l'impunité des cadres industriels ; la promotion directe ; la promotion aux médecins non réglementée, les visiteurs médicaux, les AMM accélérées, les directives cliniques conflictuelles, l'abus des antidépresseurs et des antipsychotiques, la psychiatrisation des enfants...

SOC : « Le vrai scandale c'est que tant de méfaits puissent se produire en toute légalité »

EN : **pharmaceutical scandal**

« When certain unacceptable and serious ADRs occur and reoccur in spite of the fact that they are avoidable or if ADRs were known to a company or health authority and either kept secret, 'buried' or not acted upon, a public scandal may ensue when four conditions are met:

- a) Enormity: The damage is clear, unequivocal, and dramatic. Its enormity does not allow room for any doubt.
- b) Immorality: The occurrence is incompatible with the moral values and norms of society.
- c) Abuse of confidence: The occurrence was unexpected and responsible people did not act in a manner expected of them.
- d) Cover-up: The occurrence was covered up or camouflaged in some form before it became public<sup>462</sup>»

« The scandal is not what is not permitted but what is permitted<sup>463</sup>»

### SECRETS COMMERCIAUX DES ESSAIS SPONSORISÉS

\* Il n'est pas rare de lire dans les contrats liant chercheurs cliniques et promoteurs du médicament testé, des définitions du secret commercial du type suivant : « Toute information apprise, découverte, conçue, née ou mise au point à la suite de l'essai ». De même quant aux droits de regards sur les publications d'un essai multicentrique : « Le chercheur ne présentera ou ne publiera pas de données dérivant de son lieu de recherche sans l'approbation du commanditaire ».

Quant aux échanges entre chercheur et sponsor, ils appartiennent à celui-ci : « Tous matériels, documents, informations, suggestions ou programmes échangés sont la propriété exclusive du fabricant et celui-ci aura le droit d'en disposer selon son gré ». Quant aux brevets : « Toute invention, suggestion, idée ou innovation, brevetable ou non, découlant du projet, devra être communiquée promptement au sponsor qui en demeure le seul propriétaire »

EN : **trade secrets of sponsored trials**

### SEQUENCE DE LECTURE D'UN ESSAI CLINIQUE

EN : **reading sequence of a clinical trial**

DOM : lecture critique

- a) les *commanditaires*,
- b) les *conflits d'intérêts*,
- c) l'éditorial et les *commentaires* reçus,
- d) la *méthodologie*; souvent difficile d'interprétation par un clinicien pressé, elle sera mieux interprétée par un expert en contenu (spécialiste) et un expert en lecture critique (méthodologiste)
- e) les *résultats*,
- f) la *discussion*,
- g) le *résumé*; c'est la moins fiable de toutes les sections mais malheureusement la seule que lisent la majorité des praticiens pressés

### SÉRENDIPITÉ

EN : **serendipity**

<sup>462</sup> Barton Cobert & Pierre Biron. Practical Drug Safety. Sudbury (MA): Jones & Bartlett; 2009 – 402 pages

<sup>463</sup> Barton Cobert 2012, communication

EX : L'isotrétinoïne fut initialement mis au point par Werner Bollag chez Roche en Suisse pour réduire les tumeurs cérébrales et pancréatiques mais il fut remarqué (par sérendipité) une amélioration de l'acné chez les participants et c'est ainsi que l'Accutane/RoAccutane fut développé et commercialisé, contre l'avis du même Dr Bollag qui considérait le produit trop dangereux pour une indication somme toute frivole et s'en dissocia en 1971, ce qui fut confirmé par la tératogénicité importante et les problèmes neuropsychiques rares mais graves allant jusqu'au suicide<sup>464</sup>.

### SERVICE MÉDICAL RENDU ; SMR (FR)

EN : **medical benefit provided ; clinical benefit rendered**

DOM : évaluation des produits de santé (FR) ; réglementation

= amélioration de l'état de santé procurée par un produit de santé – « Le service médical rendu (SMR) est un critère qui prend en compte plusieurs aspects : d'une part la gravité de la pathologie pour laquelle le médicament est indiqué ; d'autre part des données propres au médicament lui-même dans une indication donnée :

- a) Efficacité et effets indésirables ;
- b) Place dans la stratégie thérapeutique (notamment au regard des autres thérapies disponibles) et existence d'alternatives thérapeutiques ;
- c) Intérêt pour la santé publique.

En fonction de l'appréciation de ces critères, plusieurs niveaux de SMR ont été définis :

- a) SMR majeur ou important ;
- b) SMR modéré ou faible, mais justifiant cependant le remboursement ;
- c) SMR insuffisant pour justifier une prise en charge par la collectivité.

Le SMR d'un médicament est mesuré à un moment donné. Il peut évoluer dans le temps et son évaluation se modifier, notamment lorsque des données nouvelles sur lesquelles son appréciation se fonde sont produites, ou lorsque des alternatives plus efficaces apparaissent<sup>465</sup> ».

### SEUILS DE NORMALITÉ ABAISSÉ

EN : **lowered normality thresholds**

DOM : surdiagnostic ; surpronostic ; facteurs de risque ; médication

SOC : Des *seuils de normalité abaissés* sans justification scientifique conduisent à la prolifération de facteurs de risque incertains, de tests diagnostiques mal validés (du type listes à cocher ou cliquer) et de tests de dépistages mal avisés, tous susceptibles de mener à un *acharnement préventif* sur des centaines de millions de consommateurs, même en gériatrie ambulatoire et en hébergement médicalisé

L'acharnement préventif peut facilement devenir « péremptoire, présomptueux et tyrannique<sup>466</sup> » quand des *normativistes* de tout poil nous imposent leur médecine dite scientifique<sup>467</sup>

Ainsi, des panels de directives cliniques - dont les membres ont des intérêts professionnels ou ont perdu leur indépendance sous le poids des liens avec les fabricants - abaissent systématiquement les seuils de normalité et, partant, les seuils de traitement pharmacologique concernant la lipidémie, la tension, la glycémie, sans oublier le poids corporel, la densité osseuse, l'humeur, l'hyperactivité, la mémoire

EX : Lorsqu'en 2004 le *National Cholesterol Education Program* des *Instituts nationaux de la santé* (É.-U.) abaissent le seuil de normalité du cholestérol LDL, huit sur neuf conseillers sont en conflits d'intérêts

### SIGNAL DE PHARMACOVIGILANCE

EN : **(drug) safety signal**

---

<sup>464</sup> [https://rxisk.org/roche-and-the-perfect-circle/?utm\\_source=January+2017+News&utm\\_campaign=June+News&utm\\_medium=email](https://rxisk.org/roche-and-the-perfect-circle/?utm_source=January+2017+News&utm_campaign=June+News&utm_medium=email)

<sup>465</sup> [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/r\\_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-l-amelioration-du-service-medical-rendu-asmr](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-l-amelioration-du-service-medical-rendu-asmr)

<sup>466</sup> David Sackett (CA)

<sup>467</sup> Willy Kostucki (BE)

NOTE : l'équivalent anglais, ainsi que les calques *signal d'innocuité* et *signal de sécurité*, sont utilisés en réglementation partout sur la planète, mais ils sont impropres car ils font références à un effet indésirable, un effet nocif, un risque, un méfait, une toxicité

### SILENCE DES PROFESSIONNELS

DOM : conscience sociale des professionnels au sujet des EIM inacceptables et des scandales pharmaceutiques dont les prix exorbitants

EX : « Je reste frappé par le profond *silence* des professionnels de santé face à la dénonciation des accidents thérapeutiques... Pourtant les médicaments responsables (Mediator, Vioxx, etc.) ont été prescrits et délivrés par des professionnels de santé<sup>468</sup>»

### SILENCE DES UNIVERSITAIRES

EN : **academic silence**

« What is needed is a breach in the dam of *academic silence* about an increasingly compromised academic literature, and a flood of refusals to accept that publications containing data that are not publicly available should be called scientific. A failure to take a stand will leave us repeatedly cuckolded by every issue of our major journals<sup>469</sup> »

« Unfortunately, so many *academic physicians* depend on the pharmaceutical industry for funding that they tend to be reluctant to *speak out* about abuses of which they are aware<sup>470</sup>» and this is a serious downside of public-private research partnerships - « The *silence* and indifference of scientists have enabled their paymasters to undermine the *integrity of science* with impunity<sup>471</sup> »

“These institutions ... have become breeding grounds for systems managers trained to serve the corporate state. In a Faustian bargain with corporate power, many of these universities have swelled their endowments and the budgets of many of their departments with billions in corporate and government dollars. College presidents, paid enormous salaries as if they were the heads of corporations, are judged almost solely on their ability to raise money...

In return, these universities, like the media and religious institutions, not only *remain silent* about corporate power but also condemn as political all within their walls who question corporate *malfesance* and the *excesses* of unfettered capitalism<sup>472</sup>”

SOC : On déplore la non dénonciation, par l'établissement universitaire :

a) de la FMC par des leaders d'opinion sponsorisés et *partiaux* ; on devrait plutôt les désaccréditer

b) de la recherche commanditée et dirigée, à visée *mercantile*, tantôt hermétique tantôt promotionnelle ;

c) de la publicité vigoureuse et *trompeuse*, alors qu'on devrait y faire contrepoids et faire entendre une position universitaire au niveau des médias

d) du prix *exorbitant* des médicaments,

e) des biais de *publications* sponsorisées,

f) de la *pharma-co-dépendance* sous toutes ses formes

g) du *dévolement* du savoir médico-pharmaceutique, de la médecine factuelle

h) du *harcèlement* des dénonciateurs ; il faudrait plutôt venir à leur défense,

i) des auteurs *prête-noms*, qui de toute façon sont souvent dépourvus de la formation requise pour analyser la qualité des essais sponsorisés auxquels ont participé leurs patients, même s'ils s'avèrent d'habiles communicateurs auprès des collègues

\* L'affaire Olivieri a révélé combien le monde universitaire était coincé. Son université, son hôpital, et une majorité de collègues, l'ont laissé tomber par un *silence* coupable et seule l'*Association canadienne des professeurs d'université* l'a soutenue contre le harcèlement judiciaire d'un commanditaire. Pourtant la liberté universitaire était en jeu, tout comme l'intégrité en recherche médicale car celle-ci devient trompeuse quand l'intérêt des sponsors l'emporte sur la rigueur, l'indépendance et la transparence.

<sup>468</sup> Michel Buchmann (CH). Prescrire 2017 ; 37(401) : 230 – Pharmacien en Suisse

<sup>469</sup> David Healy. Is academic psychiatry for sale? Br J Psychiatry 2003;182: 388-9

<sup>470</sup> Shapiro MF

<sup>471</sup> John Cornwell. New Scientist 2003 ; (2414) : 25, quoted by Arndt von Hippel

<sup>472</sup> Chris Hedges. Death of the Liberal Class. Nation Books; 2010

« Nous sommes troublés par la *timidité* des réactions de l'Université chargée précisément d'enseigner à traquer les biais et supercheries, les erreurs et mensonges en provenance des ministères de la Santé<sup>473</sup>» - «Que dire du monde académique et de sa réaction très majoritairement *acritique* durant la pseudo-pandémie H1N1 de 2009 ?<sup>474</sup> - « Le silence assourdissant des universitaires... The deafening silence of academia »

### SILENCE UNIVERITAIRE

= la non dénonciation, par l'establishment universitaire :

- a) de la FMC par des leaders d'opinion sponsorisés et *partiaux*,
- b) de la recherche commanditée et dirigée, à visée *mercantile*, tantôt hermétique tantôt promotionnelle ;
- c) de la publicité vigoureuse et *trompeuse*,
- d) du prix *exorbitant* des médicaments,
- e) des biais de *publications* sponsorisées,
- f) de la *pharma-co-dépendance*,
- g) du *dévolement* du savoir médico-pharmaceutique,
- h) du *harcèlement* des dénonciateurs et des *représailles* contre eux,
- i) des auteurs *prête-noms*

\* L'affaire Olivieri a révélé combien le monde universitaire était coincé. Son université, son hôpital, et une majorité de collègues, l'ont laissé tomber par un *silence* coupable et seule l'*Association canadienne des professeurs d'université* l'a soutenue contre le harcèlement judiciaire d'un commanditaire... Pourtant la liberté universitaire était en jeu, tout comme l'intégrité en recherche médicale car celle-ci devient trompeuse quand l'intérêt des sponsors l'emporte sur la rigueur scientifique, l'indépendance et la transparence. Le silence du milieu universitaire est à dénoncer tout comme l'*impunité des intimidateurs*

« Nous sommes troublés par la *timidité* des réactions de l'Université chargée précisément d'enseigner à traquer les biais et supercheries, les erreurs et mensonges en provenance des ministères de la Santé »<sup>475</sup> - «Que dire du monde académique et de sa réaction très majoritairement *acritique* durant la pseudo-pandémie H1N1 de 2009 ?<sup>476</sup>

« On peut dire que l'intégrité scientifique médicale a été décapitée fin 2018. Chaque jour les médecins prennent des décisions diagnostiques et thérapeutiques. Praticants d'une médecine scientifique, il doivent se fier aux résultats de la recherche relayés par une formation continue et des guides de pratique. Cependant le volume de nouvelles données est si abondant qu'il est devenu difficile voire impossible de tout intégrer en pratique. Ainsi est né la « Cochrane », un réseau international de collaborateurs indépendants fondé en 1993 par le médecin britannique Iain Chalmers, un disciple d'Archibald Cochrane, lequel fut un pionnier dans l'élaboration des règles à suivre pour évaluer et valider les nouvelles interventions et pratiques médicales.

La Cochrane, organisation à but non lucratif, indépendante et transparente, devint l'une des institutions scientifiques les plus fiables pour analyser la littérature issue de la recherche en santé et éclairer les soignants. Plus de dix mille collaborateurs dans plus d'une centaine de pays sont regroupés en une cinquantaine de Centres d'évaluation. Les quelques sept mille synthèses méthodiques font autorité depuis plus de deux décennies.

Peter Gøtzsche, un co-fondateur de ce réseau international, fonda aussi le Centre d'évaluation du CHU Rigshospitalet de Copenhague. Au fil des ans, il devient l'un des experts les plus respectés de son époque pour son évaluation critique des essais cliniques et sa dénonciation d'une corruption du savoir par les industries de la santé. Il a dénoncé les dépistages de masse controversés, l'usage abusif des psychotropes, les réglementations laxistes, les prix exorbitants et l'omerta concernant les effets nocifs de nouveaux médicaments.

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

<sup>473</sup> Luc Perino. *Rev Prescrire* 2010; 30(324): 791

<sup>474</sup> Marc Girard 2011. *Médicaments dangereux*, page 40

<sup>475</sup> Luc Perino. *Rev Prescrire* 2010; 30(324): 791

<sup>476</sup> Marc Girard 2011. *Médicaments dangereux*, page 40

incidents thérapeutiques. Entretemps, la gouvernance de la Cochrane a accepté plus d'un million de dollars d'une fondation privée intéressée au développement pharmaceutique.

Cela illustre un virage corporatiste, centralisateur et conservateur pour cette institution. Les lobbies industriels et professionnels se mettent en branle et se jurent qu'ils auront la peau de ce dénonciateur dérangeant. Et bien ils ont finalement eu sa tête sur un plateau. En septembre 2018 la Cochrane a brutalement congédié Gøtzsche de son conseil de direction, et en octobre le CHU Rigshospitalet où il dirigeait son Centre d'évaluation à Copenhague a fait de même. Ces deux expulsions sauvages sont du jamais vu dans ces milieux. Consternés et indignés, plus de dix mille collaborateurs à la Cochrane (incluant son fondateur Iain Chalmers), universitaires, soignants et patients ont réclamé à hauts cris sa réhabilitation.

Cette récente victime de la corruption institutionnelle se défend avec un courage hors du commun dans un livre dévastateur - certainement le livre de l'année en éthique médicale<sup>477</sup>. Si la Cochrane persiste dans cette voie, c'est l'indépendance académique, la liberté d'expression en science appliquée et la qualité de la prochaine prescription de votre médecin qui sont en jeu. Les universitaires d'ici et d'ailleurs doivent manifester leur indignation et éviter de faire comme une vigie qui, sur la passerelle du Titanic, ne donnerait pas l'alerte. »<sup>478</sup>

EN : **academic silence**

« The unbearable silence of academia » - « What is needed is a breach in the dam of *academic silence* about an increasingly compromised academic literature, and a flood of refusals to accept that publications containing data that are not publicly available should be called scientific. A failure to take a stand will leave us repeatedly cuckolded by every issue of our major journals »<sup>479</sup>

« Unfortunately, so many *academic physicians* depend on the pharmaceutical industry for funding that they tend to be reluctant to *speak out* about abuses of which they are aware<sup>480</sup> » and this is a serious downside of public-private research partnerships - « The *silence* and indifference of scientists have enabled their paymasters to undermine the *integrity of science* with impunity »<sup>481</sup>

“These institutions ... have become breeding grounds for systems managers trained to serve the corporate state. In a Faustian bargain with corporate power, many of these universities have swelled their endowments and the budgets of many of their departments with billions in corporate and government dollars. College presidents, paid enormous salaries as if they were the heads of corporations, are judged almost solely on their ability to raise money...

In return, these universities, like the media and religious institutions, not only *remain silent* about corporate power but also condemn as political all within their walls who question corporate *malfeasance* and the *excesses* of unfettered capitalism<sup>482</sup>”

## SIMULACRE DE PROCÈS

EN : **show trial**

\* par exemple celui qui mena fin 2018 au congédiement de Peter Gøtzsche par la Cochrane

## SITUATION CLINIQUE

EN : **clinical condition**

SOC : En traitement des affections de longue durée, avec des ordonnances renouvelables, il faut remettre en question l'indication, la posologie et la pertinence quand la *situation clinique* change. Ce qui exige un suivi, sans quoi l'ordonnance 'à vie' cesse d'être rationnelle et appropriée.

## SOURCES INDÉPENDANTES D'ÉVALUATIONS PHARMACO-THÉRAPEUTIQUES

- a) au Canada : les *Therapeutic Letters* de Therapeutic Initiatives à Vancouver, qui a survécu à une tentative d'étouffement il y a quelques années
- b) en France : la *Revue Prescrire*, qui demeure un chef de file en FMC indépendante, ratissant large et incluant la pharmacie ;

<sup>477</sup> Peter C. GØTZSCHE. *Death of a Whistleblower and Cochrane's Moral Collapse*. Denmark : Peoples's Press; January 2019 (numérique)

<sup>478</sup> Pierre Biron et J-C St-Onge, Agoravox, février 2019

<sup>479</sup> David Healy. Is academic psychiatry for sale? *Br J Psychiatry* 2003;182: 388-9

<sup>480</sup> Shapiro MF

<sup>481</sup> John Cornwell. *New Scientist* 2003 ; (2414) : 25, quoted by Arndt von Hippel

<sup>482</sup> Chris Hedges. *Death of the Liberal Class*. Nation Books; 2010

*Médecine* (Libbey) ; les bulletins de pharmacovigilance comme le *Bulletin d'Informations en Pharmacologie*(BIP Occitanie)  
c) aux États-Unis : le *Best Pills Worst Pills* du Health Research Group de Public Citizen; la *Medical Letter*, surtout pour comparer les prix

e) en Belgique : KCE, Minerva, Folia, tant que leur indépendance ne sera pas progressivement amoindrie

f) en Italie : les publications de l'Institut Mario Negri

g) au Royaume-Uni :

h) du Danemark : les synthèses méthodiques et méta-analyses de la *Collaboration Cochrane*, menées par une équipe internationale d'experts indépendants aidés parfois de conseillers ad hoc ; ne sont synthétisés toutefois que les essais cliniques contrôlés. La confiance dans l'indépendance vient toutefois d'être minée, notamment en ce qui concerne les vaccins contre le VPH et les psychotropes, avec le congédiement brutal et injustifié de Peter Gotzsche fin 2018.

i) les membres de l'*International Society of Drug Bulletins* (ISDB), bien que quelques uns perdent tranquillement de leur indépendance

j) en Allemagne : *Arznei Telegramm*, rédigé seulement en allemand

EN : **independent sources of pharmaco-therapeutic evaluations**

### **SOUS-ESTIMATION DES EIM DANS LES ESSAIS CLINIQUES**

sous-publication des EIM dans les comptes-rendus des essais

\* En oncothérapie on trouve unediscordance entre les EIM recueillis en cours d'essais, ceux transmis au National Cancer Institute (NCI, É-U) et ceux publiés. Ainsi sur 213 essais, seulement 22 ou 10 % ont été publiés ; parmi eux seulement 59% virent les EIM transmis au NCI et seulement 14 % font mention d'une recherche de causalité (imputation); sur la moyenne de 28 EIM graves par essais transmis au NCI, seulement 19 furent publiés<sup>483</sup>

\* En statinologie on voit souvent des essais qui rapportent des taux si minimes de troubles musculaires que l'on peut conclure qu'ils n'ont pas été recherchés – un défaut méthodologique majeur - ou encore qu'ils ont été colligés mais non rapportés – par malhonnêteté

EN : **ADR underestimation in clinical trials ; ADR under-reporting in trial reports**

« Some of the factors that can lead to side-effects being under estimated:

a) they are virtually all paid for by the drug companies which have little interest in checking carefully for possible side effects.

For instance diabetes is now recognised as a risk but just 2 out of 29 statin trials reported on new cases of diabetes, making the toxicity profile very incomplete

b) many trials don't give any details about how side-effect reports were actually collected or how often, weakening the validity of the nature and number reported

c) some trials exclude patients with disorders such as severe diabetes, kidney failure or hypertension, many of who would be likely to be given the drug in the real world ; thus reducing external validity of the toxicity profile

d) people who volunteer for trials are often chosen because they are enthusiastic and so may be less likely to report subjective side effects (biasing measurements) and less likely to stop taking the drug (being more compliant) than real world patients ; thus reducing external validity of the toxicity profile

e) many trials start with a run-in period when all subjects get the drug. Those that show a reaction to the drug can be excluded, seriously faulting the external validity of the toxicity profile<sup>484</sup> »

### **SOUS-TRAITANCE À L'ÉTRANGER : MÉGA-ESSAIS ET FABRICATION**

= pratique courante dans le développement du médicament rendu en phase III, consistant à répartir la conduite des essais dans une multitude de lieux incluant chacun un petit nombre de patients, dans des pays où les médecins investigateurs coutent moins cher, où les patients sont plus faciles à recruter, où les normes éthiques sont moins élevées, c.a.d. dans des pays moins développés

\* La délocalisation facilite le gigantisme des essais cliniques et sa vitesse d'exécution, le plus souvent par la sous-traitance à des sociétés de recherche clinique (*clinical research organizations* ou CRO). Elle expose aux risques de fraude et de manque de rigueur scientifique quand la recherche est faite dans des pays en développement.

<sup>483</sup> Sharf & Colevas. *J Clin Oncol* 2006 ; 24(24) : 1933 cité par *Prescrire* 2009 ; 29(305) : 219

<sup>484</sup> Jerome Bern. <http://healthinsightuk.org/2014/05/22/eminence-based-medicine-defends-the-status-quo-on-statins/#more-1157>

« Une délocalisation très dangereuse : Les tests de médicaments se font de plus en plus dans les pays émergents. Ce qui n'est pas sans risque. Des inquiétudes ont été exprimées sur le risque de fraude et de mauvaise qualité des données qui rendraient les essais cliniques peu fiables »<sup>485</sup> - « Les essais cliniques quittent le territoire national au bénéfice de pays moins éthiquement et administrativement contraignants, Europe de l'est, Amérique du sud, Asie<sup>486</sup> »

Les *Instituts nationaux de la santé* (É.-U.) ont identifié en 2011 un total de 58 788 essais conduits dans 173 pays hors des États-Unis depuis 2000. Ceux qui suivent sont accompagnés de leur rang dans l'échelle de corruption de *Transparency International 2013* :

a) les plus corrompus : Malawi (91<sup>e</sup>), Russie (127<sup>e</sup>), Roumanie (69<sup>e</sup>), Thaïland (102<sup>e</sup>), Ukraine (144<sup>e</sup>), Kazakhstan, Pérou (83<sup>e</sup>), Iran (144<sup>e</sup>), Turquie (53<sup>e</sup>), Uganda (140<sup>e</sup>), Chine<sup>487</sup> (80<sup>e</sup>), Indes (94<sup>e</sup>), Estonie (28<sup>e</sup>), Moldavie(102<sup>e</sup>)

b) les moins corrompus : Danemark au 1<sup>er</sup> rang, la Suisse au 5<sup>e</sup>, le Canada au 9<sup>e</sup>, la Belgique au 15<sup>e</sup> et la France au 23<sup>e</sup> dans la liste<sup>488</sup>

Les avantages commerciaux sont nombreux : Moindres couts; recrutement facilité et plus de sujets sans comédication (*drug naive*); réglementations minimales ou inexistantes; risque négligeable de poursuite et absence de préoccupations éthiques; surveillance par la FDA pratiquement inexistante, sans exigence de rapporter toutes les études délocalisées<sup>489</sup>. Ces essais servent aussi à faire connaître le produit aux investigateurs cliniques avant la commercialisation mondiale, les transformant ainsi en agents de promotion et en leaders d'opinion : d'une pierre deux coups.

\* Les essais cliniques qui quittent le territoire national au bénéfice de pays **moins contraignants** éthiquement et administrativement, sous-traités en Europe de l'Est, en Amérique du Sud ou en Asie, perdent ainsi de leur crédibilité. Dans l'essai TOPCAT par exemple il semble que 30% des participants Russes ne prenaient pas le médicament expérimenté, à moins qu'il y ait une autre explication encore plus troublante... En Europe de l'Est les patients et les soignants éprouvent des difficultés à recevoir ou prescrire même les traitements les plus ordinaires

#### SPÉCIALITÉ PHARMACEUTIQUE

EN : **patent medicine ; medicine ; medicinal product ; pharmaceutical product**

SYN : produit pharmaceutique

= produit de santé (a) à usage corporel interne (voie digestive, vasculaire, respiratoire...) ou externe (cutané, ophtalmique, buccal...); (b) identifié par une dénomination commune internationale (DCI) et une marque innovante ou générique ; (c) composé d'un ou plusieurs principes actifs, et de plusieurs excipients

NOTE : le terme 'spécialité' n'est utilisé au Canada que dans 'Compendium des Produits et Spécialités Pharmaceutiques'

#### SPÉCIFICITÉS VACCINALES

EN : **vaccine characteristics specificities**

LISTE : Le vaccin est un médicament, mais pas comme les autres ; ses caractéristiques particulières sont nombreuses :

a) Catégorie de produit : biologique

b) Critères substitutifs d'efficacité : immunogénicité

c) Critère clinique d'efficacité : survenue de la maladie à prévenir

d) Critère public d'efficacité : réduction du taux d'incidence de la maladie dans la communauté du vacciné

e) Administration réglementée : professionnels désignés ou délégués, lieux agréés

f) Catégories de micro-organismes : virus, bactéries, parasites

g) Fabrication de vaccins viraux : vivant atténué ; inactivé ; tué ; recombinant ; ADN nu (gènes codant au lieu d'antigènes) ; nouvelle souche ; nouvelles valences ; fragment (sous-unité)

h) Fabrication de virus bactériens : vivant atténué ; inactivé ; tué ; anatoxines ; polysaccharidiques (polyosidiques) conjugués ou

<sup>485</sup> Andrew Jack. Traduit du Financial Times (RU), dans Courrier International, numéro spécial santé

<sup>486</sup> Rapport Debré et Éven, 2011, page 74

<sup>487</sup> [http://www.lemonde.fr/sciences/article/2017/05/02/l-industrie-chinoise-de-la-fraude-scientifique\\_5121004\\_1650684.html](http://www.lemonde.fr/sciences/article/2017/05/02/l-industrie-chinoise-de-la-fraude-scientifique_5121004_1650684.html)

<sup>488</sup> <http://cpi.transparency.org/cpi2013/results/>

<sup>489</sup> Barlett & Steele. Deadly Medicine. Vanity Fair January 2011, <http://www.vanityfair.com/politics/features/2011/01/deadly-medicine-201101>

non

i) Associations dans le produit : vaccin combiné contre plusieurs infections ; plusieurs valences d'un même vaccin

j) Associations de vaccins : calendrier vaccinal des bébés et adolescents comprenant plusieurs vaccins

k) Excipients actifs : les adjuvants contribuent à l'efficacité et aux éventuels effets indésirables ; c'est pourquoi l'utilisation d'un placebo salin est impérative dans les essais pivots pré-AMM (ex. les témoins vaccinés par l'adjuvant aluminé au lieu d'un vrai placebo salin dans les essais du Gardasil, manquent de validité et frôlent la tricherie) ; les conservateurs comme le thiomersal, les adjuvants comme l'aluminium sont soupçonnés d'effets indésirables

l) Répétition de l'administration : une à trois doses en primo-immunisation ; dose de rappel (*booster dose*) ; dose de rattrapage (*catch-up*)

m) Voies d'administration : sous cutanée ; intra musculaire ; intra nasale ; intradermique ; par scarification (obsolète) ; orale

n) Catégorie d'objectif : prévention

o) État de santé des vaccinés : bien-portants ; bien-portants exposés à l'infection visée (voyageurs...)

p) Âge des vaccinés : des bébés (selon calendrier) aux vieillards (grippe ; zona ; pneumonie)

q) Bénéfice personnel : protection du vacciné souvent infinitésimale et différée, parfois inconnue voire hypothétique

r) Risques personnels : effets indésirables immédiats ou à distance, locaux ou systémiques, bénins ou graves voire fatals. Les effets indésirables sont beaucoup plus fréquents que les bénéfices escomptés

s) Bénéfice collectif : prévention par réduction de la contagion, évaluée par la Santé publique

t) Risques collectifs : comportements à risque des vaccinés (ex. : manque de prudence sexuelle après vaccination anti VPH ou baisse dans l'observance du dépistage périodique par test de PAP<sup>490</sup>) ; réapparition de la maladie dans une population indemne (ex. poliomyélite surgissant dans une population indemne) ; dépenses inutiles quand la balance bénéfice-risque est négative, quand la maladie est disparue de la région

u) Statut réglementaire : obligatoire ou recommandé pour certains professionnels durant une épidémie ou pour les enfants d'âge scolaire ou pour les bébés ; recommandé avec ou sans campagne de vaccination (ou de sensibilisation à la maladie) ; obligatoire dans l'armée

v) Rang dans l'administration : chaque vaccin occupe un rang (d'âge) dans le calendrier vaccinal

w) Modalités de remboursement : fonds publics ; assurances santé privée ou publique ; non remboursement

x) Responsabilité juridique des accidents post vaccinaux : report des compensations pour incidents graves aux dépens de l'État, plutôt qu'aux fabricants qui jouissent de l'immunité juridique dans plusieurs pays, une anomalie en éthique publique

y) Critères d'imputabilité des incidents : le délai d'apparition est un élément temporel important (ex. un Guillain-Barré est considéré attribuable au vaccin par les autorités étatsuniennes s'il survient dans les 42 jours après vaccination); la 2<sup>e</sup> ou la 3<sup>e</sup> injection d'une primovaccination tient lieu de *rechallenge* en cas d'incident; les réactions locorégionales sont topographiques et par conséquent, de très forte imputabilité

z) Défectuosités et erreurs possibles nombreuses: chaîne du froid non respectée ; mauvaise reconstitution ; stockage inadéquat ; erreurs de vaccin ; erreur de sujet ; contamination ; dose ou rappel en trop; voie erronée ; lot défectueux (donnant lieu à des séries de d'incidents au même endroit et en même temps) ; hors indication pour l'âge ou le sexe ; non respect des contre-indications (ex : récurrence de Guillain-Barré après vaccin antigrippal); produit vaccinal défectueux (ex. narcolepsie après vaccination par le Pandemrix antigrippal) ; apparition paradoxale de la maladie visée (ex. zona ou varicelle après Zostavax)

## STABILISATEUR DE L'HUMEUR

EN : **mood stabilizer**

DOM : psychopharmacologie

SOC: le terme fut introduit par Abbott pour justifier l'usage de l'acide valproïque (Depakote) dans le trouble bipolaire. Le terme bipolaire vient du marketing pour remplacer maniaco-dépression avec un qualificatif moins sévère pouvant s'étendre à une plus

---

<sup>490</sup> Daniel Terk, 2017

vaste clientèle<sup>491</sup>

### STATINIEN

EN : **statinator**

SOC : Un hypercholestéroliste vise à statiniser le plus grand nombre possible des bien-portants et les coronariens pour le plus longtemps possible, sans vouloir ni pouvoir répondre aux critiques de cette idéologie pseudo-scientifique qu'est la statinisation à tous vents; le prescripteur statinien vise à abaisser le cholestérol à son nadir, tout en écartant du revers de la main les plaintes des statinisés lors des consultations...

### STATISTIQUES OU STATISTICIENS TROMPEURS ?

« En octobre 2017, j'ai assisté au symposium sur l'inférence statistique (SSI, *Symposium on statistical inference*) organisé par l'American Statistical Association (ASA) à Bethesda (É.-U.) : grave crise dans la statistique depuis quelques années. On a mis en évidence en effet un immense problème de reproductibilité des études, cela dépasse et de loin les proportions prévues par la statistique. L'ASA réagit, c'est son rôle. Les techniques de l'inférence statistique sont largement mises en cause dans la doxa courante. À tort, car ce n'est pas un problème intrinsèque de la statistique, mais un problème de l'institution scientifique. Les vertus se perdent. *Built in*, une incitation à tricher que rien je crois ne viendra rétablir de sitôt. L'époque est au mensonge et à l'argent.<sup>492</sup> »

SOC : cette situation doit toujours être présente à l'esprit des lecteurs critiques de la littérature en pharmacologie clinique

EN : **deceitful statistics or statisticians ?**

### SUICIDE MÉDICAMENTEUX

Sens 1.

= Suicidalité d'origine médicamenteuse suivie de passage à l'acte par n'importe quel moyen

DOM : pharmacovigilance des psychotropes

EX : Au début ou lors du sevrage d'une thérapie antidépressive, la suicidalité peut apparaître seule ou sur contexte d'akathisie, tout comme d'autres formes de violence incluant l'homicide ou la tuerie collective. D'autres psychotropes peuvent aussi mener à la suicidalité

EN : **drug-induced suicide**

Sens 2.

= Suicide effectué avec une franche surdose d'un psychotrope ou autre médication. Les opioïdes ont la préférence, comme dans l'épidémie de surdoses de fentanyl qui balaie les É.-U. en 2017, mais on utilise aussi les anxiolytiques, les somnifères et d'autres psychotropes

DOM : toxicologie clinique

EX : Parmi les non-psychotropes qui en surdose massive peuvent causer la mort il y a l'aspirine, l'acétaminophène, la digitale, la warfarine... Ce sont les centres anti-poison et les médecins légistes qui sont confrontés au diagnostic étiologique

EN : **suicide by drug-overdose**

### SURMÉDICALISATION

EN : **overmedicalization**

SOC : On peut dire que c'est le revers des progrès technologiques accomplis en médecine moderne. Elle comprend le surdiagnostic, le surpronostic, le surtraitement. Son contraire est la prévention dite *quaternaire*, qui protège les patients des conséquences coûteuses et dangereuses des interventions superflues d'ordre diagnostique, thérapeutique ou préventif

### SURPLUS DE SANTÉ

EN : **surplus health**

DEF : « Lowering the level of risk by adding medication and lifestyle changes to our life »

NOTE : on doit l'expression à l'anthropologue étatsunien Joseph Dumit (*Drugs for Life*, 2012)

= *état de faible risque sanitaire*, obtenu en s'attaquant aux facteurs de risque (critères intermédiaires), à leurs nombres cibles et

<sup>491</sup> Healy, *Pharmageddon*, pp. 36-37

<sup>492</sup> Marc Bourdeau, 2018 - Traverses 7 - Un incident au symposium

leurs diagnostics chiffrés (Jeremy Green), aux maladies inventées, aux maladies virtuelles (Luc Perino), aux prémaladies, aux 'états de risque', aux 'maladies qu'on ignore' (Claude Bernard; Dr Knock), aux pseudomaladies, aux proto-maladies – À l'échelle populationnelle, c'est 'La santé pour tous', la santé proactive

SOC : la poursuite de ces surplus de santé diffère de la vraie santé, elle est beaucoup plus couteuse et parsemée des risques de la médecine préventive (péremptoire, présomptueuse et tyrannique selon Sackett, un père de la médecine factuelle) et notamment de la pharmacologie préventive souvent étayée d'ordonnances 'à vie'

D'existentielle (i.e. réalité vécue personnellement et concrètement), la notion de santé devient un savoir, elle est épistémique on ne *sent* plus en bonne santé, on 'connaît les chiffres' de ses différents facteurs de risque. Un 'état de santé' devient un 'état de risque'<sup>493</sup>

NOTE : on peut aussi appliquer le terme à la recherche de performances athlétique (stéroïdes...), esthétique (botox...), sexuelle (viagra...), occupationnelle (ritalin...)

### **SURTRAITEMENT EN DIABÉTOLOGIE**

EN : **overtreatment in diabetology**

DOM : prévention quaternaire ; diabétologie

\* Il faut protéger les diabétiques de type 2 à faible risque :

a) D'une maîtrise glycémique pharmacologique serrée (HbA1c < 6,5% ou < 7%), dite *gluco-centrée*, car elle ne prolonge pas la vie et ne protège pas contre les complications micro ou macro-vasculaires, et expose aux hypoglycémies<sup>494</sup>, quel que soit le médicament employé.

b) De toutes les nouvelles classes d'hypoglycémiantes oraux, aux coûts élevés, aux risques graves ou méconnus, sans bienfaits cliniques démontrés contre les complications micro et macrovasculaires, et dont plusieurs ont dû – ou auraient dû – être retirés du marché

c) Des anciens hypoglycémiantes oraux (les sulfonylurées) autres que la metformine

d) De la metformine avant d'avoir insisté sur (et obtenu) une amélioration du mode de vie

e) De l'insuline avant d'avoir insisté sur (et obtenu) une amélioration du mode de vie et quand la metformine est insatisfaisante ; et seulement dans certaines conditions (hyperglycémie symptomatique ou risquée) et pour une durée limitée ; rappelons qu'en gériatrie les hypoglycémies sont les deuxièmes causes médicamenteuses de visites aux urgences (FR) après les anticoagulants<sup>495</sup>.

f) D'une auto-surveillance glycémique obsessionnelle ou régulière ou quotidienne chez ceux sous hypoglycémiant oral<sup>496</sup>

g) De cholestérolémies périodiques, et de statines 'à vie' qui ne prolongeront pas leur vie ni sa qualité et vont même élever la résistance à l'insuline. Dans Vigibase® en 2017 (base mondiale de pharmacovigilance de l'Oms), un peu plus de 13 000 observations de diabète ont été rapportées avec les 8 statines commercialisées<sup>497</sup>.

h) Des contrôles de hémoglobine glycosylée plus fréquents que biannuels chez les diabétiques stables<sup>498</sup>

i) De l'aspirine à faible dose en prévention primaire CV<sup>499</sup>

j) De dextrométhorphan, gabapentine, oxycodone topique, capsaïcine topique ou mexilétine contre les douleurs neuropathiques périphériques<sup>500</sup>

SYN : entrepreneur moral de la santé; croisé de la santé

---

<sup>493</sup> Dumit, Drugs for Life, page 13

<sup>494</sup> Circ Cardiovas Qual Outcomes 2016 ; 9 : 504 - Br J Gen Pract 2017; 67 (655): 85-87

<sup>495</sup> Rémy Boussageon, communication 2017

<sup>496</sup> Young et al. JAMA Intern Med 10.6.2017 - doi:10.1001/jamainternmed.2017.1233 -

<http://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2630691>

<sup>497</sup> Jean-Louis Montastruc, BIP 31 vol 24 no. 3, Octobre 2017

<sup>498</sup> McCoy et al. BMJ 2015; 351: h6138

<sup>499</sup> Saito et al. Circulation. 2017; 135: 659-670

<sup>500</sup> Waldfogel et al., 24.3.2017, Neurology

EN : **moral entrepreneur of health; key opinion leader; health crusader**

« The doctors now dubbed KOLs fit Freidson's 1970 description of moral entrepreneurs of health. He identified lay interest groups, sometimes led by and always including prominent physicians whom he described as the most flamboyant moral entrepreneurs of health, untrammelled by professional dignity, crusading against the menace of a specially chosen disease, impairment or disease-producing agent.

Physician entrepreneurs were prone to see the environment as more dangerous to health than the layman, to emphasise the seriousness of the health problem preoccupying them by estimating the cases probably undiagnosed and therefore untreated. They were disposed to see mental illness where the layman saw nervousness, to see illness where the layman saw variations within the broad range of normality, to see a serious problem where the layman saw only a minor one.

They were biased towards the creation of sick roles and pressed their license as physicians to manage the newly defined sick within their relevant speciality frameworks. In brief, the medical profession was more prone to see illness and the need for treatment than it was to see health and normality. This perception led to selectivity which was both self confirming and self sustaining.<sup>501</sup>»

### SYNDROME DE MANQUE

DOM : addictovigilance

EN : **craving**

\* Les produits addictogènes comme les opiacés peuvent produire un *syndrome de manque* quand on les cesse

### SYNDROME DE SEVRAGE EN NEUROPSYCHIATRIE

EN : **withdrawal syndrome in neuropsychiatry**

SOC : prescripteurs et consommateurs demeurent mal informés voire désinformés sur cette catégorie d'EIM qui guette les utilisateurs au long cours, les exposant surtout à la confusion entre rebond et sevrage et aux risques de déprescription rapide et sans surveillance

NOTE : La pharmacovigilance étatsunienne en 2016, par la FAERS qui collige les notifications MedWatch<sup>502</sup>, a identifié 42 produits parmi 4016 notifications crédibles de syndromes de sevrage, notamment les 19 suivants : duloxétine (Cymbalta), venlafaxine (Effexor), desvenlafaxine (Pristiq), sertraline (Zoloft), paroxétine (Paxil) – Alprazolam (Xanax), clonazépam (Klonopin), lorazépam (Ativan), zolpidem (Ambien), prégabaline (Lyrica), gabapentine (Neurotin), fentanyl, hydrocodone, buprénorphine, méthadone, naltrexone – quétiapine (Seroquel), olanzapine (Zyprexa), méthylphénidate (Ritalin)

### SYNDROME RÉGIONAL DOULOUREUX COMPLEXE

EN : **complex regional pain syndrome**

DOM : neurologie ; vaccinovigilance

EX : effet indésirable des vaccins anti-VPH

### SYNTHÈSE MÉTHODIQUE

= Résumé des connaissances dans un domaine. - Son niveau d'exhaustivité se situe entre la synthèse narrative, non méthodique, souvent présentée comme une revue de la littérature (*narrative / literature review*) et la synthèse comprenant une analyse statistique adaptée au regroupement mathématique de plusieurs études (la méta-analyse)

EN : **systematic view**

NOTE : Éviter *révision systématique* et *revue systématique*, calques inutiles mais répandus

SOC : Les synthèses sont devenues, à l'instar des essais cliniques contrôlés, un outil promotionnel quand elles sont préparées par des auteurs en situation de conflits d'intérêts professionnels (quand les urologues recommandent les dépistages par PSA, quand les gynécologues et les radiologues recommandent la mammographie de dépistage) ou des auteurs liés aux fabricants, lesquels les rédigent parfois anonymement (*ghostwriting*) et les font signer par des prête noms (*ghosted authors*).

EX : En psychopharmacologie, Gøtzsche (DK) en donne moult exemples dans son livre *Psychiatrie mortelle*, même quand il s'agit du réseau Cochrane qu'il a pourtant cofondé avec Chalmers au R.-U..

---

<sup>501</sup> Yolande Lucire, 2018

<sup>502</sup> <http://www.ismp.org/quarterwatch/pdfs/2016Q4.pdf>

EX : En lipidologie/statinologie, les principaux critiques (de Lorgeril, Kendrick, Ravnstock, Abramson, Malhotra, Redberg, Diamond, Rabaeus, Nguyen, Vos, Graveline, Golomb, Rose, Even, Yoseph, Roberts, Sinatra, Zaffran, Girard, Hadler, Healy, Apfelbaum...) ont découvert que les auteurs de synthèses méthodiques sont parfois ouvertement, indirectement ou secrètement financés par les industries. Un groupe de recherche de Oxford au R.-U. remporte la palme :

« Les méta-analystes du CTSU d'Oxford ont donné de nombreux exemples de licences, dérives et falsifications »<sup>503</sup> - « Une officine déguisée, une société-écran, au service de l'industrie, sous couleur de l'être à l'Université d'Oxford (RU), et qui a promu l'idée qu'il fallait traiter, quel que soit le taux de cholestérol, multipliant les ventes par quatre »<sup>504</sup> -

« Le CTSU d'Oxford (RU), est le groupe de statisticiens de loin le plus favorable aux statines et pour cause, car, malgré ses apparences officielles et publiques, le CTSU est une officine privée, certes liée par contrat à la Radcliffe Infirmary d'Oxford, qui lui confère son apparence publique, mais il est pour la plus grande part, et de loin, financé statutairement par Merck, Sharp & Dome et au cas par cas, par les firmes Glaxo-SmithKline, Astra-Zeneca et Bristol-MyersSquibb, fabricants de statines...

Le CTSU a été fondé par Sir Richard Doll, lourdement condamné peu avant sa mort pour *malversations et falsifications graves* ... C'est une société-écran<sup>505</sup>»

En plus des subventions directes, ces chercheurs reçoivent des sommes de fondations publiques ou en partenariats publics-privés majoritairement financés par les mêmes firmes, sommes que certains considèrent comme de l'argent blanchi... Une synthèse Cochrane publiée en 2013 montre tous les signes de complicité avec les sponsors de statines

#### TAUX D'INCIDENCE

DOM : épidémiologie

EN : **incidence rate**

= Nombre de *nouveaux* cas apparus dans une population donnée durant une période donnée, divisé par le nombre de personnes à risque. Ce n'est pas un nombre absolu (fréquence) mais un rapport, un taux, un pourcentage

EX : « Cas incidents, nouveaux... *Incident, new cases* »

#### TERMES IMPROPRES

EN : **misnomers**

EX : *date d'expiration* : la majorité des formes pharmaceutiques orales solides conservent leur efficacité bien au delà de la date étiquetée, et certaines formes liquides le font aussi. Cette impropriété linguistique est source de malentendu et représente une arnaque systématique<sup>506</sup>.

EX : *sûr et efficace* : se dit de la majorité des produits pharmaceutiques, mais aucun vrai médicament ne l'est entièrement, et certains ne le sont pas du tout. - « Une AMM n'est pas une garantie suffisante d'efficacité ni de sécurité<sup>507</sup>»

EX : *analyse en intention de traiter modifiée* : expression utilisée dans les essais cliniques à visée mercantile, notamment en prévention médicalisée. En anglais *modified intention to treat analysis* (mITT). Devrait se lire : analyse par protocole élargie<sup>508</sup> (*extended / widened per protocole analysis*). « Les essais en mITT sont le plus souvent réalisés par l'industrie et par des auteurs ayant des conflits d'intérêt ... On peut se demander si les motifs n'ont pas été créés à la vue des résultats<sup>509</sup> » - Les mITT sont souvent des analyses *per protocole* déguisées en *intention de traiter*

#### TERRORISME PHARMACEUTIQUE (É.-U.)

EN : **pharmaceutical terrorism**

---

<sup>503</sup> Philippe Even. La vérité sur le cholestérol, page 217

<sup>504</sup> Even 2013, page 36

<sup>505</sup> Philippe Even. <http://www.lanutrition.fr/bien-dans-sa-sante/les-maladies/le-cholesterol/polemique-sur-l-arret-des-statines.-le-commentaire-du-pr-even.html>

<sup>506</sup> Biron P. Médecine 2016; 12(9) : 402-404

<sup>507</sup> Prescrire 2011 ; 31(337) : 874

<sup>508</sup> Prescrire 2011 ; 31(337) : 862

<sup>509</sup> Clapin, page 161

« Various definitions of terrorism have been proposed in recent years, by organizations such as the FBI, the State Department, Homeland Security, and the ACLU. Some common threads persist throughout the definitions: violence, injury or death, intimidation, intentionality, multiple targets, political motivation. All the criteria are met by pharmaceutical companies. They have all injured and intimidated the American public, and caused people to die, with intentionality shown by their refusal to acknowledge evidence of their misdeeds, and political motives clear in their lobbying efforts, where among all U.S. industries Big Pharma is #1<sup>510</sup> »

SOC : se passe de commentaire. En 2016 aux É.-U. le lobby des produits de santé arrive en tête avec 244 100 000 dollars US<sup>511</sup>

### TESTOSTÉRONE BASSE

SYN : syndrome de testostérone basse; hypogonadisme lié à l'âge

SOC : maladie inventée en attribuant les manifestations de l'andropause (baisse de force et de musculature, baisse de libido et de puissance, etc.) à un faible taux de testostérone, pour promouvoir la vente d'une hormone de remplacement qui ne serait rationnelle que dans un rare hypogonadisme avéré.

EN : **low testosterone; low T syndrome; age related hypogonadism**

### THE ARROGANCE OF PREVENTIVE MEDICINE

David L SACKETT. *CMAJ* 2002; 167(4): 363-4 (Article phare)

« Preventive medicine is *aggressively assertive*, pursuing symptomless individuals and telling them what they must do to remain healthy»

FR : **L'arrogance de la médecine préventive**

DOM : pharmacologie préventive

SOC : l'assertivité est l'un des trois éléments de l'arrogance de la médecine préventive selon le Pr David Sackett, un père de la médecine factuelle. La médecine préventive est *agressivement péremptoire*, pourchassant des individus asymptomatiques et leur disant ce qu'ils doivent faire pour demeurer en santé... « La description de David Sackett de la médecine préventive s'applique parfaitement aussi à son dévoiement en médecine prédictive et prescriptive. Son article est fort instructif pour comprendre comment le système pousse structurellement la médecine vers des rôles qui ne sont pas les siens – et que nous ne devons pas accepter, tels que :

- a) son arrogance,
- b) son agir présomptueux et impérieux,
- c) les préceptes qu'elle n'a aucune légitimité à formuler,
- d) son incapacité à reconnaître ses limites et à accepter la critique,
  
- e) son rôle de rouage dans la machinerie du profit industriel, avec les médecins comme exécutants et victimes consentantes »<sup>512</sup>, sans oublier les décideurs en santé publique qui, en plus de jouer le même rôle de complices consentants, assume souvent les coûts associés (e.g. pour certains vaccins et certains dépistages)

### THE INVERSE BENEFIT LAW : HOW DRUG MARKETING UNDERMINES PATIENT SAFETY AND PUBLIC HEALTH (Article)

BRODY, Howard & LIGHT, Donald W. *Am J Pub Health* 2001; 101(3) : 399<sup>513</sup>

« Recent highly publicized withdrawals of drugs from the market because of safety concerns raise the question of whether these events are random failures or part of a recurring pattern. The *inverse benefit law*, inspired by Hart's inverse care law, states that the ratio of benefits to harms among patients taking new drugs tends to vary inversely with how extensively the drugs are marketed. The law is manifested through six basic marketing strategies:

- a) reducing thresholds for diagnosing disease,
- b) relying on surrogate endpoints,
- c) exaggerating safety claims,

<sup>510</sup> Paul Buchheit, 2018 - <https://www.alternet.org/big-pharma-big-oil-and-big-banks-ongoing-assault-us-meets-definition-terrorism>

<sup>511</sup> <https://www.statista.com/statistics/257364/top-lobbying-industries-in-the-us/>

<sup>512</sup> Elena Pasca, 19.03.2012 - Site <http://pharmacritique.20minutes-blogs.fr/>

<sup>513</sup> [http://www.pharmamyths.net/files/Brody-Light\\_\\_Inverse\\_Bene\\_Law\\_ARTICLE\\_mar\\_2011.pdf](http://www.pharmamyths.net/files/Brody-Light__Inverse_Bene_Law_ARTICLE_mar_2011.pdf)

d) exaggerating efficacy claims,

e) creating new diseases, and

f) encouraging unapproved uses.

The inverse benefit law highlights the need for comparative effectiveness research and other reforms to improve evidence-based prescribing »<sup>514</sup>

FR : **La loi inverse des bénéfiques : Comment la promotion pharmaceutique mine la sécurité et la santé publique**

NOTE : Une promotion agressive expose les moins malades à plus de risques et moins de bienfaits. Elle consiste à diminuer le seuil pour diagnostiquer la maladie, se baser sur les marqueurs de substitution, exagérer les critères de risque, exagérer l'efficacité, créer de nouvelles maladies, et encourager l'usage non pertinent. Les progrès thérapeutiques tangibles n'ont guère besoin de publicité directe ou indirecte.

TN : from latin *locum tenens*

### TOLÉRANCE ET TOLÉRABILITÉ

NDT : le patient est tolérant, le médicament est tolérable. La tolérance concerne le patient, la tolérabilité concerne le médicament<sup>515</sup>.

Réfère aux symptômes d'origine médicamenteuse plutôt qu'aux maladies médicamenteuses

EN : **tolerance and tolerability**

### TRAITEMENT DE FOND

SYN : traitement d'entretien

NOTE : s'oppose au *traitement de crise*, au traitement *symptomatique*

« Le traitement de *fond* de l'asthme repose sur la recherche minutieuse de la posologie minimale efficace quand un corticoïde inhalé est justifié. Pour la *crise* il s'agit de prendre sans tarder un bronchodilatateur bêta-2 stimulant d'action brève »<sup>516</sup>

EN : **background / maintenance treatment**; background treatment regimen

SOC : *disease modifying treatment* est une construction sociale, gracieuseté du marketing

### TRAITEMENTS ALTERNATIFS NON-MÉDICAMENTEUX

= thérapies médicales (psychothérapie, radiothérapie, physiothérapie, chirurgie, etc.), l'usage de produits non médicamenteux (compléments alimentaires, produits homéopathiques...), de plantes médicinales, et la pratique de *médecines douces*

### TRANSHUMANISME PHARMACOLOGIQUE

1. Performance sexuelle :

a) hommes : stimulants de l'érection (Viagra et autres, efficaces) ; stéroïdes

b) femmes : pseudo-facilitateurs de l'orgasme

2. Performance reproductive :

a) prévention de grossesse : anovulants ; pilules abortives

b) facilitation de la fécondité : stimulants de l'ovulation ; médicaments entourant l'insémination

3. Performance occupationnelle et sociale :

a) psychotropes dits régulateurs de l'humeur ; soi-disant antidépresseurs

b) stimulants : Ritalin et autres dans le TDAH ; amphétaminiques au travail

4. Performance esthétique :

a) femmes : toxine botulique contre les rides ; agents de remplissage

b) hommes : stéroïdes pour grossir les muscles

c) hormone de croissance pour augmenter la taille

<sup>514</sup> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21233426>

<sup>515</sup> Selon *Pharmaterm* (CA)

<sup>516</sup> Rev Prescrire 2007 ; 27(290) : 884

5. Choix de son genre :

a) hormonothérapies pour changer de sexe

6. Performance athlétique :

a) stéroïdes pour la force brute (olympiques...)

b) érythropoïétiques pour l'endurance (cyclisme...)

c) anti-tremblement (tir...)

6. Transplantation d'organes :

a) immunosuppresseurs et autres antirejet, pour transplanter des organes de provenance diverse : postmortem avec ou sans consentement ; par bienveillance de son vivant (parent, ami...); par marchandisation, la vente d'organes prélevés chez des pauvres, des prisonniers

7. Promesse d'allongement de l'espérance de vie :

a) anti-hypertenseurs, hypo-cholestérolémiant, hypoglycémiant dont les seuils de normalité sont abaissés d'année en année (par une sorte de normopathie<sup>517</sup>) au point que les promesses d'allongement vital vont de nulles à minimalement positives ou à minimalement négatives

## TRAUMATISME ET TRAUMA

EN : **trauma**

DOM : pharmacovigilance

NOTE : « Le *traumatisme* est l'ensemble de manifestations *locales ou générales* provoquées par une action violente sur l'organisme, il s'applique au trauma *et* à tous les phénomènes secondaires qui peuvent accompagner la lésion (p. ex. la pâleur des téguments, la prostration, un état commotionnel) - Le *trauma* est une lésion *locale* produite par une action extérieure, une lésion physique locale (p. ex. blessure, plaie, brûlure, fracture)<sup>518</sup> »

EX : Les atteintes cutanées sévères au site d'application d'un médicament équivalent à un *trauma*... Le patient victime d'une convulsion d'origine médicamenteuse subit un *traumatisme*...

## TRIANGLE NOIR INVERSÉ

EN : **inverted black triangle**; ▼

« The *European Medicines Agency* (EMA, 2013) has rolled out its list of drugs that will bear the '*black triangle*.' The labeling logo is designed to encourage doctors and patients to report side effects, as part of a new effort to more closely monitor drug safety. The list of 100-plus products includes all *new* drugs and biologics approved since January 2011<sup>519</sup> »

DOM : pharmacovigilance intensive; réglementation; étiquetage; nouveautés

SOC : Dans l'UE depuis le 25.4.2013, la monographie et par conséquent l'étiquetage du conditionnement et la publicité, doivent inclure ce symbole quand un produit est sous surveillance dite renforcée, supplémentaire ou particulière, à cause des risques incertains de toute *nouveauté* concernant un principe actif, une voie d'administration, une formulation, une indication, une population visée. Pour encourager la prudence dans l'indication et l'emploi du produit et inciter à la surveillance et au signalement de tout EIM grave et inattendu (non libellé; *unlabeled*)

Il serait impératif en Amérique du Nord, surtout quand ils ont bénéficié d'une AMM accélérée, d'accompagner la monographie, la notice aux patients et toute promotion des nouveaux produits, de cet avertissement de commercialisation récente et de toxicité incertaine, pour encourager la prudence dans l'indication et la surveillance des effets indésirables. Malheureusement l'industrie s'y oppose.

## TRICHERIE FACILE

« Il est possible – en recherche clinique – que des gens mentent, falsifient les résultats des études, truquent leur moyen d'obtention ou paient des leaders d'opinion pour qu'ils accréditent de fausses allégations. Cette désinformation est destinée

<sup>517</sup> Elena Pasca, *Nature & Progrès* 2018 ; 116 : 27-29

<sup>518</sup> <http://www.cnrtl.fr/definition/traumatisme> et <http://www.cnrtl.fr/definition/trauma/substantif>

<sup>519</sup> [http://www.fiercepharma.com/story/european-regulators-tag-100-plus-drugs-black-triangle/2013-04-25?utm\\_medium=nl&utm\\_source=internal](http://www.fiercepharma.com/story/european-regulators-tag-100-plus-drugs-black-triangle/2013-04-25?utm_medium=nl&utm_source=internal)

aux autorités et il est parfois difficile de dire si elles sont incompétentes ou corrompues. Il est alors aisé de tromper les prescripteurs et, in fine, les patients puisque les autorités ont validé les données truquées. Même des Prix Nobel participent à ces tromperies<sup>520</sup>»

EN : **easy cheating**

### **TROUBLE PSYCHOSOMATIQUE**

SYN : trouble somatoforme

EN : **psychosomatic disorder**

SOC : quand la médecine conventionnelle dite aussi traditionnelle ou officielle et ses paradigmes dominants ne réussissent pas à identifier une pathologie organique, notamment chez une femme, on assume souvent qu'il pourrait s'agir d'un trouble mental aux manifestations corporelles. Et quand on préfère les psychotropes à la psychologie, on s'éloigne de la médecine factuelle bien comprise

### **UNIVERSITAIRES SUR LES COMITÉS DES FIRMES**

\* il peut s'agir de conseils consultatifs ou de comités de direction. La seule solution qui apparaît crédible est l'exclusion des meneurs d'opinion (en centres universitaires de recherche médicale) de ces comités et conseils pharmaceutiques

EN : **academics on industry boards**

« We previously documented that the 47 largest global pharmaceutical companies often have academic medical center leaders on their boards, and that annual cash payments to individual directors average over \$300 000<sup>521</sup>... One study found that 60% of medical department chairs had financial relations with industry. Although it may seem radical, excluding opinion leaders from directorships is the only credible policy<sup>522</sup>»

**unproven but profitable**

### **USAGE À DES FINS RÉCRÉATIVES**

EN : **recreational use**

DOM : usage détourné, non médical

### **UTILISER AVEC PRUDENCE**

= euphémisme en littérature médicale pour 'ne pas utiliser' ce médicament dans cette indication

EN : **use with caution**

### **UTILISEUR PAYANT**

DOM : corruption gouvernementale ; agence du médicament

EN : **user fees**

« October 2017, Health Canada signaled its intention to raise the fees that drug makers will have to pay when they want to get a new medication on the market. These user fees currently fund about 50% of Health Canada's operating budget for regulating prescription drugs. HC wants to increase that to 90%. In addition, it will rebate 25% of that fee if it fails to review new drug applications within an established period of time...

Yet the Transportation Safety Board of Canada that investigates accidents is not funded by the companies that own the planes and trains...

Shortly after HC introduced user fees, a senior official at the agency issued a memo : "The client is the direct recipient of your services. In many cases this is the person or company who pays for the service." ... When user fees came up for renewal in 2007 in the U.S., 22 prominent American commentators opposed re-authorization — including Marcia Angell, a former editor of the *New England Journal of Medicine*, Richard Crout, a former director of the Bureau of Drugs in the FDA, and Phillip Lee, a former assistant secretary of health.<sup>523</sup> »

---

<sup>520</sup> Alexis Clapin, *Enquêtes médicales*, page 8-9

<sup>521</sup> Anderson et al. *BMJ* 2015; 351: h4826

<sup>522</sup> Rothman. *BMJ* 2015; 351: h5065

<sup>523</sup> Joel Lexchin, 9.1.2018 - <https://theconversation.com/your-prescription-drugs-are-about-to-become-less-safe-if-health-canada-has-its-way-89526>

SOC : Santé Canada continue de favoriser les profits des firmes aux dépens de la protection de la santé des consommateurs

## VACCINOLOGIE

EN : **vaccinology**

= Science appliquée comprenant mise au point, évaluation (pré et post-AMM, en tant que biomédicament), production, distribution (*coverage*), administration, efficacité et vigilance des vaccins. Relève de la Santé publique et de l'Infectiologie, deux spécialités médicales - Etude de tous les aspects biologiques, épidémiologiques, socio-économiques, logistiques, éthiques, éducatifs et médiatiques qui concernent les vaccins<sup>524</sup> (FR).

NOTE : on attribue le terme à Jonas Salk en 1977 dans *Science*<sup>525</sup>

## VACCINOVIGILANCE

EN : **vaccinovigilance ; vaccine safety surveillance**

## VALEUR DE SIGNALEMENT

EN : **signaling value**

NOTE : *signal generation value* est une impropiété en anglais, on ne *génère* pas un signal mais on le détecte et on le déclare<sup>526</sup>

DOM : pharmacovigilance; notification spontanée

DEF : l'écart entre le niveau d'imputabilité d'un EIM et celui de sa documentation préalable<sup>527</sup>

Quand par exemple l'imputabilité est de 4/4 (*vraisemblable*) et que la documentation préalable est de 0/4 (*inconnu mondialement*), la valeur de signalement est très forte. Ce type de déclaration enclenche ou conforte une alerte suivie d'une enquête de pharmacovigilance et la prise éventuelle de mesures réglementaires.

Quand par exemple l'imputabilité est de ¼ (*peu probable*) et que la documentation préalable est de 4/4 (*pleinement libellé*), la valeur de signalement est faible. Ces déclarations sont moins utiles, encombrant les bases de données de pharmacovigilance et accaparent le temps de travail des pharmacovigiles.

En soustrayant la documentation de l'imputabilité, on obtient la valeur de signalement sur une échelle variant de +4 à -3

SOC : les observations cliniques d'EIM graves et inattendus à forte *valeur de signalement* sont celles qu'il est impératif de déclarer aux autorités (agences du médicament), à la communauté scientifique (en publiant, en partageant en ligne, en enseignant). Les professionnels de santé sont des témoins privilégiés et leur conscience sociale devrait les inciter à faire connaître les EIM à forte valeur de signalement. Après les avoir détectés, ils se doivent de les rapporter.

## VÉCU DES VICTIMES DE MÉDICAMENTS

EN : **subjective experience of medical product victims**

DOM : pharmacovigilance organisée et notification spontanée

SOC : Le codage normalisé des EIM (terminologie MedDRA) par les agences du médicament et les fabricants, et l'absence de l'analyse et de la compilation des récits des patients dans les notifications, contribuent tous deux à affaiblir la puissance de détection des signaux de pharmacovigilance. Même commentaire pour les EIM observés au cours des essais cliniques et que la réglementation n'oblige même pas à rendre publics.

## VIGNETTE PHARMACOÉCONOMIQUE

\* L'envolée des prix concerne des nouveaux médicaments et même d'anciens et d'essentiels (Alpern et coll., 2016<sup>528</sup>), malgré les fusions et les évasions fiscales, malgré la sous-traitance aux entreprises de recherche à contrat, malgré la délocalisation en pays en développement (ou émergents) de la fabrication en usine et de la conduite des essais cliniques. Prenons l'exemple d'un médicament essentiel pour les porteurs d'allergies sévères, l'épinéphrine injectable :

<sup>524</sup> <http://dictionnaire.academie-medicine.fr/?q=vaccinologie>

<sup>525</sup> Saliou et Girard. *Thérapie* 2005 ; 60(3) : 201

<sup>526</sup> Aronson & Ferner, 2005, *Drug Safety* 2005 ; 28(10) : 851

<sup>527</sup> Biron P, Balency D. Estimation Of The Signal Generating Value Of Spontaneous Reports Of Adverse Reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1993; 2(6): 579-583 – doi: 10.1002/pds.2630020604

<sup>528</sup> Alpern JD, Song J, Stauffer WM. Essential Medicines in the United States — Why Access Is Diminishing. *N Engl J Med* 2016; 374: 1904-1907 - DOI: 10.1056/NEJMp1601559

\* Le fabricant américain Mylan en détient le monopole jusqu'en 2025 pour son auto-injecteur EpiPen™ et en augmente périodiquement le prix. Quand en 2007 il achète les droits d'exploitation, une paire de seringues coûtait 94 \$ US en pharmacie. En 2015 la vente de 3 600 000 unités avait procuré près de 1,7 G au fabricant. En mai 2016 le prix s'envole à 609 \$ US, une augmentation de 648%, et le prix de l'action en bourse passe de 13,29 \$ en 2007 à 47,59 \$ US en 2016, une augmentation de 316%, tandis que les revenus des dirigeants de Mylan connaissent une hausse de près de 400%. C'est ainsi que ceux de la pdg Heather Bresch croissent de 2 453 456 \$ US en 2007 à 18 931 068 \$ en 2015, une hausse de 671% en 8 ans.

\* Ce qui est frappant est le silence des fondations qui promouvoient la prévention des allergies quand elles sont financées par l'industrie. C'est ainsi que la *Food Allergy Research & Education*, la *Asthma and Allergy Foundation of America* et le *Allergy & Asthma Network* n'ont pas levé la voix. Les trois organisations ont reçu de Mylan plus de 10 M \$ US depuis 2011 en « subventions à visées éducatives ». Elles se sont bien gardées de diffuser le fait qu'un vial d'épinéphrine et une seringue peuvent s'acheter pour 15 \$, ni de révéler qu'un autre auto-injecteur, Adrenalick™, ne coûte que 142 \$ US. À croire que l'argent achète le silence. En France on s'en tire en 2016 avec 75 euros chez Meda pour une paire d'injecteurs.

\* Noter que l'étiquetage d'une date de péremption d'un an contribue aux renouvellements. L'adrénaline en auto-injecteurs comme Epi-Pen® peut sauver la vie et exige en principe le respect de la date du fabricant et l'évitement de la lumière, du froid, de la chaleur. Cependant des données publiées en 2017 montrent que même après 50 mois après la date, il reste 84% du principe actif; 29 mois après expiration il en reste 90%<sup>529</sup>. D'autant plus important à savoir que les prix ont été augmentés sensiblement et sans justification autre qu'une insolente cupidité. Dans ce cas-ci, la date de péremption n'est pas un malentendu mais une arnaque.

EN : **pharmaco-economic vignette**

#### VISITE DU DÉMARCHEUR

\* Elle vise les politiciens comme les ministres de la Santé, les autorités comme les Agences des produits de santé, les assureurs sanitaires publics et privés. Pour obtenir plus facilement et plus rapidement des AMM et des remboursements. Dans certains pays on peut obtenir – par transparence rarement, ou légalement par l'accès à l'information - le nombre d'entretiens obtenus annuellement par telle firme auprès de tel membre ou commission du gouvernement

NOTE : il y a donc trois sortes de visites qui influencent le marché : celle du représentant pharmaceutique qui promeut la prescription, celle du rare formateur universitaire qui incite à la retenue, et celle du démarcheur qui promeut des AMM de plus en plus laxistes et empressées auprès des Agences

EN : **lobbyist' visit**

#### VISITE MÉDICALE

EN : **sales representative visiting ; rep fam-** Collectively : **sales people visiting**

SYN : par un représentant pharmaceutique / de laboratoire ; délégué médical / de l'industrie – Collectivement : commerciaux ; staff labo – Elle vise les prescripteurs

EX : « Le *staff labo* se promène dans les hôpitaux comme s'ils étaient chez eux ... Quand j'ai vu les *commerciaux* se pointer à la conférence, j'ai compris que la conférence était commanditée ... Des *délégués médicaux* assistent aux chirurgies quand un nouvel instrument doit être approuvé...»

SOC : une solide enquête a montré que seulement 1,7% des présentations faites aux généralistes, telles qu'étudiées dans quatre villes (Vancouver, Montréal, Sacramento, Toulouse), offrent une information minimale sur la sécurité des produits proposés, dont 45% étaient déjà l'objet de mises en gardes majeures par la FDA<sup>530</sup> ; ce genre de tromperie était systématique dans **98,3%** des présentations

« Les visiteurs médicaux n'ont pas leur place ni dans les universités, ni en FMC ni dans les cliniques<sup>531</sup> » - « Je ne reçois aucun représentant pharmaceutique, qui sont, au demeurant, systématiquement des personnes agréables, charmantes, intelligentes,

<sup>529</sup> Cantrell et al. *Ann Intern Med.* 2017 - DOI: 10.7326/L16-0612

<sup>530</sup> Mintzes et al., 2013. *JGIM* 28(10): 1368- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23558775>

<sup>531</sup> Le Devoir (Montréal) 28 Avril 2003

impeccablement vêtues, mieux que je ne l'ai jamais été<sup>532</sup> »

#### VISITE UNIVERSITAIRE

EN : **academic detailing**<sup>533</sup>

DOM : formation médicale continue (FMC)

« Le Pr Jerry Avorn de l'Université Harvard a eu la brillante idée d'analyser la façon dont les corporations s'y prennent pour nous vendre leurs idées et leurs produits ; avec ces connaissances, il a mis sur pied un programme, *Academic Detailing* ; 435 médecins divisés en deux groupes, expérimental et témoin, en ont fait l'objet ...

Des personnes avec un entraînement solide en pharmacologie clinique se rendaient au cabinet des médecins (à l'instar des délégués pharmaceutiques) et discutaient, avec matériel promotionnel attrayant en main (comme les délégués pharmaceutiques, dont les manuels avaient été étudiés) sur le bon usage des médicaments. En deux visites, on observa une réduction significative des prescriptions inappropriées de certains médicaments<sup>534</sup> »

\* À la fin des années 90, la *visite universitaire* fut pratiquée à la fac de médecine de l'Université de la Colombie britannique (Vancouver CA), habituellement par des pharmaciens formés à ce rôle

#### VISITE UNIVERSITAIRE

SYN : par un délégué universitaire / académique *emprunt sémantique*

\* Par un informateur / formateur pharmaceutique indépendant relevant d'une faculté de la santé (médecine, pharmacie, nursing...) et d'un centre d'information de pharmacologie (comme dans les CRPV en France)

\* Homologue universitaire du visiteur / délégué médical d'entreprise, c'est un formateur présumé sans liens d'intérêts avec une industrie de santé, délégué par une institution universitaire comme un service de pharmacologie clinique conscient de sa vraie mission. Cette forme de *contre-pouvoir promotionnel* est à développer, à défaut d'une réforme impérative de la FMC. Les mises en œuvre demeurent toutefois ponctuelles (quatre provinces canadiennes l'ont timidement tenté<sup>535</sup>) car elles sont couteuses et à contre-courant de la pensée dominante...

En plus d'inciter les médecins à prescrire moins et mieux, il peut les inciter à utiliser des produits déjà génériques, aux effets bénéfiques comme maléfiques bien connus, dont les usages inappropriés ont eu le temps d'être reconnus, que les cliniciens ont appris à utiliser, et qui sont moins chers.

**academic detailer visit; counter-detailer visit**

#### VITESSE : ELLE TUE

EN : **speed kills**

EXEMPLES :

a) les AMM expéditives dites prioritaires, progressives, fractionnées, évolutives, prioritaires; voir AUTORISATION ACCÉLÉRÉE

b) la prescription des nouveaux produits; vaut mieux attendre 5-7 ans après le lancement et résister à toutes les formes de promotion; quand l'amélioration du service médical rendu est tangible, cela se fait sans recours à la publicité et les innovations de rupture se font malheureusement rares depuis les années '80

c) le passage à l'ordonnance avant d'en avoir évalué la pertinence (quand l'utiliser) dans la situation clinique particulière (chez ce patient à tel moment de sa vie), avant d'avoir précisé diagnostic, avant d'avoir évalué le bilan médical et pharmaceutique. Et, surtout en prévention, avant d'avoir sous-pesé les alternatives non médicamenteuses et pris en compte les valeurs du patient

#### **WHY MOST PUBLISHED RESEARCH FINDINGS ARE FALSE** – (Article phare)

IOANNIDIS, John PA et al. *PLoS Med* 2005 ; 2(8): e124<sup>536</sup>

---

<sup>532</sup> Robert Béliveau, généraliste, 2017

<sup>533</sup> Jerry Avorn, JAMA 2017 - <http://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2598775>

<sup>534</sup> Jacques Thivierge, en référence à Jerry Avorn. *Powerful Medicines: The benefits, risks and costs of prescription drugs*. New York: Knoff; 2004

<sup>535</sup> Joel Lexchin, 2016

<sup>536</sup> doi:10.1371/journal.pmed.0020124

<http://www.plosmedicine.org/article/info:doi/10.1371/journal.pmed.0020124>

\* The most-downloaded article in the history of the *Public Library of Science*, a landmark paper. « Most scientific studies are wrong, and they are wrong because scientists are interested in funding and careers rather than truth. John Ioannidis' report 'Why most published research findings are false' is the most cited paper in *PLOS Medicine* and has contributed to him being profiled in the *New York Times* and becoming famous »<sup>537</sup>

« There is increasing concern that most current published research findings are false. The probability that a research claim is true may depend on study power and bias, the number of other studies on the same question, and, importantly, the ratio of true to no relationships among the relationships probed in each scientific field...

In this framework, a research finding is less likely to be true when the studies conducted in a field are smaller; when effect sizes are smaller; when there is a greater number and lesser preselection of tested relationships; where there is greater flexibility in designs, definitions, outcomes, and analytical modes; when there is greater financial and other interest and prejudice; and when more teams are involved in a scientific field in chase of statistical significance...

Simulations show that for most study designs and settings, it is more likely for a research claim to be false than true. Moreover, for many current scientific fields, claimed research findings may often be simply accurate measures of the prevailing bias. In this essay, I discuss the implications of these problems for the conduct and interpretation of research »

« It's been many years since I have trusted anything I read in a medical or psychiatric journal. There is an enterprise wide positive bias; findings never seem to replicate; benefits are hyped; harms are hidden. Drug companies bear most of the blame -- the research they sponsor is shoddy and market driven. Scientists are also to blame when they torture data so much it will confess to anything...

Medical journals are to blame when they publish positive findings from lousy studies and reject negative results from well done studies. And journalists are to blame when they uncritically accept phony claims. It won't surprise you that the most widely cited study in the recent literature is also my favorite: 'Why Most Published Research Findings Are False' by John Ioannidis'<sup>538</sup> »

**FR : Pourquoi la plupart des résultats scientifiques sont faux**

SOC : L'article est le plus téléchargé de *PLoS Medicine* depuis sa création, ayant atteint le million en avril 2014. L'auteur, qui le médecin-chercheur le plus cité au monde, conclut que si la majorité des résultats publiés dans les revues scientifiques sont faux c'est que les chercheurs biomédicaux sont plus motivés par le financement et le succès professionnel que par la recherche de la vérité. Ce que les industries de santé exploitent à fond (médicaments, biologiques, dispositifs). Le malheur c'est que la pratique de la médecine factuelle s'inspire des articles scientifiques primaires et de leurs méta-analyses... faut donc un sérieux filtrage par les responsables de la FMC...

---

<sup>537</sup> Richard Smith. <http://blogs.bmj.com/bmj/2013/09/09/richard-smith-time-for-science-to-be-about-truth-rather-than-careers/>

<sup>538</sup> [http://www.huffingtonpost.com/allen-frances/the-crisis-of-confidence-\\_b\\_6432236.html](http://www.huffingtonpost.com/allen-frances/the-crisis-of-confidence-_b_6432236.html)