



« Médicaments et produits de santé : pas de sécurité sans accès public aux données scientifiques »

Intervention de **Peter C. Gøtzsche**, Professeur et directeur du Nordic Cochrane Centre (Centre scandinave de la Collaboration Cochrane), et auteur du livre "*Mammography screening: truth, lies and controversy*" (2012)

## Efficacité et effets indésirables des produits de santé : données confidentielles ou d'intérêt public ?

### Résumé

- Utilisant une comparaison un peu décalée – la comparaison avec sa vieille voiture –, Peter Gøtzsche pointe les failles d'un système dans lequel les autorités sanitaires et les législateurs laissent l'industrie pharmaceutique être son propre juge quand il s'agit d'"évaluer" l'efficacité et les effets indésirables des produits qu'elle commercialise.
- S'appuyant sur plusieurs exemples solidement documentés, Peter Gøtzsche nous explique comment la "criminalité industrielle" (en anglais, "corporate crime") dans l'industrie pharmaceutique est devenue partie intégrante de la stratégie des plus

grandes firmes pour accroître leurs profits, avec la complicité de médecins aisément corruptibles et de régulateurs impuissants.

- Tirant parti de son expérience de chercheur et de directeur du Centre scandinave de la Collaboration Cochrane, Peter Gøtzsche dénonce la publication sélective des essais cliniques, une pratique inacceptable qui permet aux firmes pharmaceutiques de dissimuler les effets indésirables de leurs médicaments en ne publiant que les résultats qui leur sont le plus favorables. La publication sélective conduit à la mise sur le marché ou au maintien sur le marché de médicaments qui peuvent s'avérer plus dangereux qu'utiles. Les conséquences d'une

analyse biaisée des données se comptent en milliers de morts par effets iatrogènes, et en milliards d'euros gaspillés au détriment des contribuables chaque année.

- Afin de réorienter la médecine et la recherche clinique vers l'intérêt général, Peter Gøtzsche propose plusieurs pistes d'actions dont : le développement d'une recherche biomédicale indépendante ; l'accès public à l'ensemble des données des essais cliniques ; une plus grande indépendance intellectuelle et financière des régulateurs, et aussi des professionnels de santé et des représentants des associations de patients vis-à-vis de l'industrie pharmaceutique et de l'industrie des dispositifs médicaux.

J'ai la même voiture depuis 15 ans, et je dois la soumettre à un contrôle technique tous les deux ans. Si la prochaine fois je me présentais sans mon véhicule mais avec une liasse de papiers de 10 mètres, en expliquant aux contrôleurs techniques qu'ils ne doivent pas inspecter ma voiture mais plutôt cette énorme pile de documents où figurent tous les résultats des tests que j'ai moi-même effectués avec soin sur ma voiture, ils me prendraient pour un fou.

N'est-il donc pas insensé d'avoir mis en place un système qui permet à l'industrie pharmaceutique d'agir de la sorte ? Quand j'ai demandé à l'Agence suédoise du médicament d'avoir accès aux données d'essais cliniques de trois antidépresseurs, on m'a répondu que je pouvais les consulter, mais que les dossiers occupaient 70 mètres de linéaire et qu'ils étaient archivés dans une cave en montagne.

Dans mes 10 mètres de documents, je pourrais très bien dissimuler quelque part le mauvais état de mes freins, au nez et à la barbe des inspec-

teurs qui seraient bien en peine pour le découvrir. De la même manière, de nombreux procès ont montré que les firmes pharmaceutiques sont en mesure de dissimuler de graves effets indésirables dans leurs montagnes de documentation, à l'insu des agences du médicament (1,2). La différence, c'est que si mes freins lâchent, je risque de me tuer et peut-être aussi d'ôter la vie à quelques autres personnes, alors qu'en cachant les effets indésirables graves voire mortels de leurs médicaments, les firmes peuvent tuer des dizaines de milliers d'individus. Il conviendrait donc de se montrer encore plus vigilant avec les médicaments qu'on ne l'est avec les voitures, or ce n'est pas le cas.

Comment avons-nous pu créer un système dans lequel, contre toute logique, l'industrie pharmaceutique est à la fois juge et partie ? La différence entre une analyse honnête des données et une analyse "pas-si-honnête" peut se traduire en milliards d'euros ou de dollars sur le marché mondial. Les essais cliniques devraient par consé-

quent relever de la sphère publique, or ce n'est pas le cas, et l'argent des firmes pharmaceutiques est partout. Même nos agences du médicament agissent d'abord pour le compte des firmes pharmaceutiques, leur financement provenant très majoritairement des redevances versées par les firmes en échange de prestations de service.

### L'impuissance des agences du médicament

L'industrie pharmaceutique ne vend pas des médicaments, elle vend des mensonges sur les médicaments. En 2001, l'agence étatsunienne du médicament (Food and Drug Administration, FDA) a demandé à Merck d'informer les médecins de l'existence d'un essai montrant que le produit de Merck contre les rhumatismes, le *rofécoxib* (Vioxx<sup>®</sup>), provoquait cinq fois plus d'infarctus du myocarde que le *naproxène*, un anti-inflammatoire concurrent. Le lendemain, Merck donnait l'ordre à ses commerciaux de ne pas discuter de cet essai avec les mé-

decins. Merck est allé jusqu'à distribuer à ses visiteurs médicaux une brochure indiquant que le Vioxx° n'était associé qu'à un huitième des décès d'origine cardiovasculaire observés avec les autres anti-inflammatoires. C'était un mensonge éhonté, et, avant que Merck ne le retire du marché en 2004, le Vioxx° a tué plus de 10.000 patients qui n'avaient en réalité pas besoin de ce médicament (2).

La Food and Drug Administration (FDA) savait depuis cinq ans que le Vioxx° pouvait provoquer des thromboses, mais elle a choisi de protéger le médicament plutôt que la santé des patients. Lorsque le directeur-adjoint du Bureau de la sécurité des médicaments de la FDA, David Graham, démontra les effets délétères du Vioxx°, l'un de ses supérieurs hiérarchiques au sein de la FDA l'accusa d'inconduite scientifique alors qu'il savait que cette accusation ne tenait pas la route. Encore une semaine avant que Merck retire le Vioxx° du marché, de hauts responsables à la FDA s'indignaient du fait que Graham ait étudié la dangerosité du Vioxx°, puis que la FDA avait estimé que cette substance ne posait pas de problèmes sur le plan réglementaire (3).

Des responsables de l'Agence française du médicament, elle aussi sur la sellette, craignaient que leur passivité ne fût interprétée comme une marque d'incompétence. Pour se défendre de telles accusations, ils publièrent en 2005 une lettre qui, ironiquement, démontrait leur incompétence (4). Ils y affirmaient en effet qu'il n'existait aucune preuve d'un risque accru avant 2005. De plus, ils relayaient la fausse allégation de Merck qui expliquait les résultats par un effet protecteur du *naproxène* plutôt que par la toxicité du Vioxx°. Parfois il vaut mieux se taire que de révéler l'étendue de son ignorance. Et ce qui importe pour les patients, c'est qu'on leur prescrive un médicament qui les protège.

Beaucoup d'autres scandales ont impliqué la FDA et l'Agence européenne du médicament (European Medicines Agency, EMA), qui considèrent que leurs clients sont les firmes pharmaceutiques, et non les citoyens américains ou européens. Ainsi, il y a de nombreuses publications de mémos qui montrent que des experts de la FDA ayant découvert les risques mortels associés à certains médicaments se

sont vu empêcher de présenter leurs résultats lors des réunions du comité consultatif de l'agence, et ont fait l'objet de menaces et d'intimidations de la part de leurs supérieurs (3).

Il est très inquiétant d'apprendre qu'une enquête a révélé que 70 % des experts de la FDA n'ont pas confiance dans l'innocuité des produits autorisés par l'Agence (3,5). La moitié des médicaments, pas moins, voient leur notice modifiée à cause d'effets indésirables graves découverts après la mise sur le marché ; 20 % d'entre eux nécessitent l'ajout de nouvelles mises en garde ; et plus d'un médicament sur vingt est retiré du marché après quelques années de commercialisation (6 à 8). En comparaison, ma vieille voiture semble un modèle de sécurité...

### Délinquance en col blanc dans l'industrie pharmaceutique

Merck a dû payer près de 6 milliards de dollars en raison de ses agissements délictueux en matière de recherche et de marketing (9,10). Merck était-il un fruit pourri isolé, comme veut nous le faire croire l'industrie pharmaceutique dès qu'une entreprise est prise la main dans le sac ?

Non, loin de là. J'ai entré dans mon moteur de recherche sur internet les noms des 10 premières firmes pharmaceutiques associées au mot "fraude", et j'ai découvert sur la première page de résultats des actes frauduleux à l'actif de chacune de ces entreprises, qui sont par chiffre d'affaires décroissant : Pfizer, Novartis, Sanofi-Aventis, GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Roche, Johnson & Johnson, Merck, Eli Lilly et Abbott.

Les délits les plus courants récemment consistaient en des pratiques de marketing illégales, notamment la promotion de médicaments pour des indications non autorisées (hors AMM), la falsification des résultats de recherche, la dissimulation de données sur les effets indésirables, et la fraude aux assurances maladies Medicaid et Medicare aux États-Unis (9,10).

Il m'a été facile de découvrir d'autres méfaits perpétrés par les mêmes compagnies et dans d'autres pays que les États-Unis. Et de fait, le modèle économique des grandes firmes phar-

maceutiques conduit à commettre des crimes industriels (en anglais, "corporate crimes"). Face à leur généralisation et à leur répétition, on peut penser qu'ils sont commis délibérément – parce que le crime rapporte. C'est ainsi que raisonnent les organisations criminelles.

### Des médecins complices

Corruption et pots-de-vin sont monnaie courante : par exemple les firmes rémunèrent des médecins pour changer le traitement de leurs patients et substituer à un vieux médicament peu cher un nouveau produit plus coûteux, ou elles les payent pour essayer de nouveaux médicaments sur leurs patients dans le cadre de pseudo-études dénuées de toute valeur scientifique.

Le Danemark est l'un des pays les moins corrompus au monde et les médecins doivent obtenir une autorisation pour collaborer avec l'industrie pharmaceutique, information rendue publique sur un site internet (11). Le pays compte environ 20.000 médecins, et un millier d'entre eux sont recrutés comme consultants par une ou plusieurs firmes. Les industriels sont-ils idiots au point d'avoir besoin de conseils vingt-quatre heures sur vingt-quatre ? Évidemment non. Les industriels achètent simplement la loyauté à leur entreprise et à leurs produits des médecins les plus influents, pratique connue comme "location d'un leader d'opinion influent".

Et puis il y a aussi une armée de quelque mille médecins qui donnent des conférences à leurs confrères et conseillers. L'industrie pharmaceutique a-t-elle le souci de la formation continue des soignants ? Bien sûr que non. Ces arrangements constituent en réalité de redoutables manœuvres marketing (12), et le médecin qui recommande un vieux médicament peu onéreux ne sera plus sollicité comme intervenant.

Plus de 1 600 praticiens sont embauchés comme "investigateurs cliniques". La plupart participent en fait à de pseudo-études sans aucune valeur scientifique. Sous couvert de recherche, il s'agit d'opérations marketing qui représentent un moyen commode de soudoyer légalement les médecins.

## Publication sélective

Il est difficile pour les médecins de choisir les meilleurs médicaments pour leurs patients parce que les firmes dissimulent souvent les effets indésirables des médicaments qu'elles commercialisent, et ne publient que les résultats les plus favorables à leurs médicaments. Si aucun résultat n'est positif, elles n'hésitent pas à torturer les données jusqu'à ce qu'elles avouent.

Le cas de l'*oséltamivir* (Tamiflu<sup>o</sup>) est emblématique de ce type de manipulation. Pour se préparer à l'épidémie de grippe de 2009, les gouvernements européens ont gaspillé des milliards d'euros pour se procurer des stocks de Tamiflu<sup>o</sup>. Le Tamiflu<sup>o</sup> n'est vraisemblablement pas supérieur au *paracétamol* ou à l'*aspirine*, mais sur la base d'essais non publiés, Roche affirme que le Tamiflu<sup>o</sup> est extrêmement efficace. Si cela était vrai, on se demande pourquoi, depuis plus de trois ans, Roche refuse aux chercheurs indépendants de la Collaboration Cochrane l'accès à ces données non publiées.

Curieusement, Roche a convaincu l'Agence européenne des médicaments (EMA) d'autoriser le Tamiflu<sup>o</sup> pour la prévention des complications de la grippe telles que la pneumonie. Il semble que l'Agence étatsunienne (FDA) ait épluché plus attentivement les données de Roche, puisqu'elle a exigé de la firme qu'elle imprime sur la notice un avertissement précisant qu'il n'était pas prouvé que le Tamiflu<sup>o</sup> diminue les complications grippales (2).

J'ai enjoint les gouvernements européens d'attaquer Roche en justice pour récupérer l'argent des contribuables inutilement gaspillé, et suggéré que les médecins boycottent les produits commercialisés par Roche jusqu'à ce que les données manquantes soient publiées (13).

Un autre cas d'école est celui de la *rosiglitazone* (ex-Avandia<sup>o</sup>). Les médicaments antidiabétiques sont autorisés par les agences du médicament dès lors qu'ils font baisser le taux de glucose dans le sang, même si ce critère intermédiaire ne renseigne pas quant à l'efficacité de la substance sur des critères cliniquement pertinents pour les patients. Les antidiabétiques sont censés réduire la mortalité cardiovasculaire, or la *rosiglitazone* fait le contraire (2). GlaxoSmithKline le savait depuis des années, mais la firme n'a pas alerté les

agences du médicament ni le public. Pire, elle a dissimulé des résultats d'études défavorables gênants (2). GlaxoSmithKline a mis en œuvre des mesures d'intimidation des médecins qui posaient des questions gênantes à propos de ce médicament, tout comme Merck ciblait les médecins et chercheurs qui s'interrogeaient sur le Vioxx<sup>o</sup> en faisant pression sur certains d'entre eux en utilisant les doyens et les responsables des chaires universitaires, souvent en menaçant de ne plus financer leurs travaux de recherche (14). Quand les médicaments tuent les patients, la corruption des puissants devient un atout capital pour les firmes.

Un troisième exemple est celui des nouveaux antidépresseurs. Plusieurs firmes ont dissimulé le fait que ces traitements peuvent augmenter le risque de suicide chez les enfants, en enregistrant les suicides sous des termes peu informatifs tels qu'"hospitalisation" ou "labilité émotionnelle" (1). En outre, plusieurs firmes ont triché en enregistrant la survenue de suicides dans le groupe témoin sous placebo, alors que ces tentatives n'avaient pas eu lieu lorsque les sujets étaient sous placebo. Ces manipulations de la vérité ont causé des dommages considérables. De nombreux patients sont devenus dépendants de ces médicaments, car ils développent des symptômes très similaires à ceux que l'on observe chez les patients qui essaient d'arrêter les benzodiazépines. Les firmes prétendent que ces syndromes de sevrage ne sont pas provoqués par leur médicament mais par le retour de la dépression. C'est rarement le cas. Ces substances créent un déséquilibre chimique dans le cerveau, ce qui explique pourquoi il est si difficile de cesser de les prendre. De plus, les nouveaux antidépresseurs entraînent des problèmes sexuels chez environ la moitié des patients, avec perte de libido et absence d'orgasme, y compris chez l'homme. Ces soi-disant "pilules du bonheur" devraient s'appeler "pilules du malheur" car pour couronner le tout, leur effet bénéfique est si mince que seul un patient sur dix s'en trouve amélioré (15).

## Que faire ?

Quand les essais sont conduits par les firmes pharmaceutiques, leurs em-

ployés sont généralement les seules personnes qui ont eu accès aux données. Comment avons-nous pu tolérer si longtemps une telle situation ? Nous ne voulons certainement pas vivre dans une société qui nous impose une seule version de la "vérité".

Les essais cliniques ne devraient pas être menés par l'industrie mais par des centres de recherche académiques, sous le contrôle des autorités publiques. Et tous les résultats d'essais (sous forme de rapports d'études cliniques et de données brutes anonymisées présentées à l'aide de programmes statistiques simples) doivent être rendus publics afin que d'autres chercheurs puissent les analyser à leur tour et vérifier s'ils sont d'accord avec les conclusions présentées (2).

De plus, comme le médiateur européen l'a rappelé à l'occasion de plusieurs réunions publiques, les données cliniques ne sont pas la propriété de l'industrie : les données appartiennent aux patients et à la société (16). Rappelons-nous que les patients participent volontairement à la recherche biomédicale pour le bénéfice de la société et des futurs patients, et non pour augmenter les bénéfices d'une firme pharmaceutique donnée. Dans le système actuel, les patients sont exploités à des fins commerciales et carriéristes, ce qui constitue un grave manquement à l'éthique médicale (17).

Bon nombre de délits ne pourraient pas être commis si les médecins refusaient d'y participer. Les médecins, leurs organisations professionnelles, ainsi que les associations de patients, devraient reconnaître qu'aliéner leur indépendance en acceptant les deniers des firmes revient à cautionner des pratiques illégales qui nuisent aux patients dont ils sont censés prendre soin (9,10).

Il nous faut persuader nos gouvernements qu'en créant des fonds permettant d'évaluer de manière indépendante des médicaments répondant aux véritables besoins des patients, des économies considérables peuvent être réalisées, notamment sur les dépenses liées aux prétendues "nouveau-tés" médicamenteuses - qui sont surtout très chères alors qu'elles ne sont pas supérieures aux médicaments existants - et que la vie de milliers de patients serait épargnée chaque année.

Réfléchissez à ce terrible constat :  
"Dans les pays riches, les morts provoquées par les médicaments constituent la troisième cause de mortalité, derrière les pathologies cardiaques et les cancers."

Cette épidémie mortelle est essentiellement provoquée par la délinquance des firmes pharmaceutiques et due à une réglementation du médicament insuffisante. Nous devons agir. En 2013, une opportunité d'action est offerte avec la révision de la réglementation européenne sur les essais cliniques (18). Les parlementaires européens et les États membres pourront exiger que l'accès public aux données de l'évaluation clinique des médicaments devienne la règle.

**Peter C. Gøtzsche**

**Déclaration de liens d'intérêts\* :**

Peter C. Gøtzsche : « Je n'ai aucun conflit d'intérêt avec une quelconque firme pharmaceutique ou de dispositifs médicaux, et cette recherche n'a bénéficié d'aucun soutien financier. »

\*- Décret du 25 mars 2007 ; Art. R. 4113-110 du Code de la santé publique.

.....  
**Références**

1- Healy D "Let them eat Prozac" New York: New York University Press, 2004.  
2- Gøtzsche PC "Why we need easy access to all data from all clinical trials and how to accomplish it" *Trials* 2011 ; **12** (249).  
3- "Blowing the whistle on the FDA: an interview with David Graham" *Multinational Monitor* 2004 ; **25** (12).  
4- Lièvre M, Abadie E, on behalf of the French Marketing Authorization Committee "Discontinuation of Vioxx" *Lancet* 2005; 365: 23-24.  
5- Baciu A, Stratton K et Burke SP "The future of drug safety: promoting and protecting the health of the public" Washington DC: National Academies Press, 2006.  
6- Strom BL "How the US drug safety system should be changed" *JAMA* 2006 ; 295 : 2072-5.  
7- Abramson J "Overdo\$ed America: The broken promise of American medicine" New York: Harper Collins, 2004.  
8- United States General Accounting Office "Food and Drug Administration: effect of user fees on drug approval times, withdrawals, and other agency activities" Sept 2002.  
9- Gøtzsche PC "Big pharma often commits corporate crime, and this must be stopped" *BMJ* 2012 ; 345 : e8462.  
10- Gøtzsche PC "Corporate crime in the pharmaceutical industry is common, serious and repetitive" 2012. [www.cochrane.dk/research/corporatecrime](http://www.cochrane.dk/research/corporatecrime).  
11- The Danish Medicines Agency "List of permissions granted to physicians and dentists affiliated with pharmaceutical companies" [[http://ext.laegemiddelstyrelsen.dk/tilladelse-laegertandlaeger/tilladelse\\_laeger\\_tandlaeger\\_full\\_soeg.asp?vis=hele](http://ext.laegemiddelstyrelsen.dk/tilladelse-laegertandlaeger/tilladelse_laeger_tandlaeger_full_soeg.asp?vis=hele)]  
12- Angell M "The truth about the drug companies: How they deceive us and what to do about it" New York: Random House, 2004.

13- Gøtzsche PC "European governments should sue Roche and prescribers should boycott its drugs" *BMJ* 2012 ; 345 : e7689.  
14- Fries JF "Letter to Raymond Gilmartin re: physician intimidation" 9 Jan, 2001. Merck. Bates No MRK-ABH0002204 to MRK-ABH0002207. [www.vioxxdocuments.com/Documents/Krumholz\\_Vioxx/Fries2001.pdf](http://www.vioxxdocuments.com/Documents/Krumholz_Vioxx/Fries2001.pdf) (accessed 10 Oct 2007).  
15- Arroll B, Elley CR, Fishman T, et al. "Antidepressants versus placebo for depression in primary care" *Cochrane Database Syst Rev* 2009 ; 3 : CD007954.  
16- Gøtzsche PC, Jørgensen AW "Opening up data at the European Medicines Agency" *BMJ* 2011 ; 342 : d2686.  
17- World Medical Association "Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects" October 2008. Available at: [www.wma.net](http://www.wma.net).  
18- Gøtzsche PC "Deficiencies in proposed new EU regulation of clinical trials" *BMJ* 2012 ; 345 : e8522.



**La Collaboration  
Cochrane**

La Collaboration  
Cochrane est un réseau

international à but non lucratif de plus de 28 000 membres basés dans plus de 100 pays, qui préparent, actualisent et promeuvent l'accessibilité à des synthèses méthodiques évaluant les effets des soins de santé. Pour plus d'informations : [www.cochrane.org](http://www.cochrane.org).