

PETER C. GÖTZSCHE, M.D.

Traduction de **FERNAND TURCOTTE**, M.D.

En collaboration avec **PIERRE BIRON**

REMÈDES MORTELS ET CRIME ORGANISÉ

**Comment l'industrie pharmaceutique
a corrompu les services de santé**



Remèdes mortels et crime organisé

Comment l'industrie pharmaceutique
a corrompu les services de santé

Peter C. Gøtzsche

Remèdes mortels et crime organisé

Comment l'industrie pharmaceutique
a corrompu les services de santé



**Traduit de l'anglais par
Fernand Turcotte**



**Presses de
l'Université Laval**

Les Presses de l'Université Laval reçoivent chaque année du Conseil des Arts du Canada et de la Société de développement des entreprises culturelles du Québec une aide financière pour l'ensemble de leur programme de publication.

Nous reconnaissons l'aide financière du gouvernement du Canada par l'entremise du Fonds du livre du Canada pour nos activités d'édition.

Cet ouvrage a été publié en anglais par Radcliffe Publishing en 2013 sous le titre *Deadly Medicines and Organised Crime. How big pharma has corrupted healthcare.*

© 2013 Peter C. Gøtzsche

© 2015 pour la traduction française, Les Presses de l'Université Laval

L'auteur et l'éditeur n'assumeront aucune responsabilité envers toute personne ou toute entité concernant les dommages ou pertes encourues ou alléguées encourues, directement ou indirectement, par l'information contenue dans cet ouvrage.

Mise en page : Diane Trottier

Maquette de couverture : Laurie Patry

ISBN 978-2-7637-2223-8

PDF 9782763722245

© Presses de l'Université Laval. Tous droits réservés.

Dépôt légal 1^{er} trimestre 2015

www.pulaval.com

Toute reproduction ou diffusion en tout ou en partie de ce livre par quelque moyen que ce soit est interdite sans l'autorisation écrite des Presses de l'Université Laval.

Table des matières

À propos de l'auteur	IX
Avant-propos par Richard Smith	XI
Avant-propos par Drummond Rennie.....	XVII
1. Introduction.....	1
2. Confessions d'un initié.....	7
Décès causés par l'asthme provoqués par les aérosols contre l'asthme.....	15
Marketing véreux et recherche	18
3. Le crime organisé, modèle d'affaires des grosses compagnies pharmaceutiques	29
Le plus gros revendeur de stupéfiants, Hoffman-La Roche	32
Le temple de la honte pour les grandes pharmaceutiques	34
Les crimes sont répétitifs	44
C'est du crime organisé	51
4. Très peu de patients tirent avantage des médicaments qu'ils consomment	59
5. Les essais cliniques, la rupture du contrat social avec les patients.....	71
6. Les conflits d'intérêts dans les périodiques médicaux	89
7. L'influence corruptrice de l'argent facile	99

8. À quoi donc s'affairent les milliers de médecins à la solde de l'industrie ?.....	105
Études de familiarisation	108
Louer un meneur d'opinion pour « conseiller ».....	110
Louer un meneur d'opinion pour « éduquer ».....	113
9. Vendre sous pression	123
Les études cliniques sont du marketing déguisé.....	123
La rédaction par des rédacteurs anonymes (nègres)	127
La machine du marketing.....	129
Vendre sous pression <i>ad nauseam</i>	135
Les médicaments très coûteux.....	138
Les exagérations au regard de l'hypertension	140
Les organismes de patients	142
Le NovoSeven pour les soldats qui saignent.....	143
10. L'impuissance de la régulation des médicaments	151
Les conflits d'intérêts dans les agences du médicament	153
La corruption dans les agences du médicament	156
L'insoutenable légèreté des politiciens	161
La régulation des médicaments est fondée sur la confiance	168
L'évaluation inadéquate des nouveaux médicaments.....	173
Trop d'avertissements et trop de médicaments.....	180
11. L'accès public aux données des agences du médicament	193
Notre percée à l'Agence européenne du médicament (EMA) en 2010.....	196
L'accès aux données dans les autres agences du médicament	200
Des pilules amaigrissantes mortelles	203
12. Le Neurontin, un médicament pour l'épilepsie utile pour traiter n'importe quoi.....	213
13. Merck, où les patients meurent en premier.....	219
14. L'étude frauduleuse du celecoxib et autres mensonges	231
Le marketing fait du tort	237
15. Substituer des médicaments coûteux aux remèdes moins chers chez les mêmes patients.....	241
Novo Nordisk fait passer les patients à l'insuline qui coûte cher ..	241
AstraZeneca fait passer des patients à la coûteuse oméprazole ..	243

16. Le glucose sanguin était correct, mais les patients sont morts	247
Novo Nordisk tente d'intimider un périodique scientifique	262
17. La psychiatrie, paradis de l'industrie pharmaceutique	267
Sommes-nous tous fous ou quoi?	268
Les psychiatres comme colporteurs de médicaments.....	275
Le canular du déséquilibre chimique.....	277
Le dépistage des maladies psychiatriques.....	280
Les pilules du malheur.....	281
Prozac, un abominable médicament d'Eli Lilly transformé en vedette	283
L'exercice est une bonne intervention	289
D'autres mensonges au sujet des pilules du bonheur	290
18. Inciter les enfants au suicide avec des pilules du bonheur.....	303
Étude 329 de Glaxo	303
Le camouflage des suicides et des tentatives de suicide dans les études cliniques	308
Le rajeunissement du citalopram par Lundbeck.....	313
Les médicaments antipsychotiques	320
Le Zyprexa, un autre médicament horrible d'Eli Lilly transformé en grand succès	322
Pour en finir avec les médicaments psychotropes	325
19. Intimidation, menaces et violence pour protéger les ventes....	331
20. Démolir les mythes de l'industrie	349
21. La faillite générale du système commande une révolution	363
Nos médicaments nous tuent.....	363
De quel médicament a-t-on vraiment besoin et à quel prix?	368
Le modèle à buts lucratifs est le mauvais modèle.....	369
Les études cliniques.....	372
Les agences de régulation des médicaments	376
Les formulaires de médicaments et les comités de consignes de pratique	382
Le marketing des médicaments.....	385
Les médecins et leurs organismes.....	388
Les patients et leurs organismes.....	392
Les périodiques médicaux	396
Les journalistes.....	397



22. Un dernier éclat de rire aux dépens de Big Pharma.....	405
L'argent n'empeste pas	409
L'invention des maladies	411
Index	419

■ À propos de l'auteur

Le professeur Peter C. Gøtzsche a obtenu une maîtrise en biologie et chimie en 1974 et son diplôme de médecin en 1984. Il est spécialisé en médecine interne ; il a travaillé en études cliniques et en affaires réglementaires dans l'industrie pharmaceutique de 1975 à 1983 puis dans des hôpitaux de Copenhague, de 1984 à 1995. Il est cofondateur de la Collaboration Cochrane en 1993 et a mis sur pied le Centre Cochrane nordique, la même année. Il devint professeur de l'analyse et de la conception de la recherche clinique en 2010 à l'Université de Copenhague.

Peter Gøtzsche a publié plus de 50 articles dans les « cinq grandes » revues (*British Medical Journal (BMJ)*, *Lancet*, *JAMA (Journal of the American medical Association)*, *Annals of Internal Medicine* et *New England Journal of Medicine*) et ses travaux scientifiques ont été cités plus de 10 000 fois.

Peter Gøtzsche s'intéresse aux statistiques et à la méthodologie de recherche. Il est membre de plusieurs groupes ayant publié des consignes pour encadrer la publication correcte des résultats de la recherche et il fait partie des co-auteurs de CONSORT pour les études randomisées (www.consort-statement.org), de STROBE pour les études d'observation (www.strobe-statement.org), de PRISMA pour les synthèses méthodiques et les méta-analyses (www.prisma-statement.org) et de SPIRIT pour les protocoles d'études (www.spirit-statement.org). Peter Gøtzsche est un des rédacteurs en chef du Cochrane Methodology Review Group.

LIVRES DE PETER GØTZSCHE

Gøtzsche P. C. *Mammography Screening: truth, lies and controversy*. Londres: Radcliffe Publishing, 2012.

Gøtzsche P. C. *Rational Diagnosis and Treatment: evidence-based clinical decision-making*. 4^e éd. Chichester, Wiley, 2007.

Gøtzsche P. C. [*On safari in Kenya*] [Danois]. Copenhague, Samlerens Forlag, 1985.

Wulff H. R. et P. C. Gøtzsche. *Rationel klinik. Evidensbaserede diagnostiske og terapeutiske beslutninger*. (Rational clinical practice. Evidence-based diagnostic and therapeutic decisions) 5^e éd. Copenhague, Munksgaard Danmark, 2006.

■ Avant-propos par Richard Smith

La seule mention du nom de Peter Gøtzsche comme orateur dans un congrès ou comme collaborateur cité dans la table des matières d'un périodique suffit à soulever l'enthousiasme d'innombrables personnes. En effet, on peut le comparer au jeune garçon qui voyait bien que l'empereur était nu et qui ne se gênait pas pour le dire. Or, la plupart d'entre nous ne voyons pas la nudité de l'empereur et, dans le cas contraire n'oserions pas en parler. Voilà pourquoi nous avons un si grand besoin de gens comme Peter. Avec lui, pas de compromis ni de dissimulation, mais un franc parler assorti de métaphores colorées. L'insistance de Peter à comparer l'industrie pharmaceutique au crime organisé peut certes en déranger plusieurs, mais renoncer à lire le présent ouvrage pour ce motif, ce serait rater l'occasion de comprendre une réalité importante et de s'en indigner.

Peter conclut son livre en racontant que la Société danoise de rhumatologie lui avait demandé de prononcer une conférence sur le thème *La collaboration avec l'industrie pharmaceutique : est-ce si dommageable ?* Le titre était à l'origine *La collaboration avec l'industrie pharmaceutique. Est-ce dommageable ?* Mais la société l'avait trouvé trop fort. Peter commença sa conférence en énumérant des crimes des commanditaires de la réunion. Roche avait grandi grâce à ses ventes illégales d'héroïne. Abbott avait empêché Peter d'avoir accès à des études non publiées qui montraient qu'une pilule pour maigrir était dangereuse. UCB avait elle aussi caché des données tandis que Pfizer avait menti à la FDA (Food and Drug Administration) puis avait été condamnée aux États-Unis à une amende de 2,3 milliards de dollars pour avoir fait la promotion de l'utilisation hors indications de quatre médicaments. Merck, le dernier commanditaire, avait, selon Peter, provoqué le décès de milliers de patients en raison de son comportement malhonnête relativement à un médicament contre l'arthrite. Une fois son introduction complétée, Peter se lança dans une condamnation de l'industrie.

On peut imaginer se trouver à cette rencontre dont les commanditaires bafouillent de colère et dont les organisateurs marinent dans l'embarras. Peter cite un collègue qui lui aurait dit que son approche aurait peut-être détourné des auditeurs dont l'opinion n'était pas encore faite. Mais la plus grande partie de l'auditoire a été captivée et a compris la légitimité des points soulevés par Peter.

De très nombreuses personnes qui ont soutenu avec enthousiasme la mammographie de routine pour prévenir les décès par cancer du sein, peuvent comprendre la grogne des commanditaires – parce qu'ils ont été eux aussi critiqués par Peter qui a fait paraître un livre décrivant ses expériences relatives à la mammographie. Ce qui me semble particulièrement important c'est que Peter faisait partie des quelques rares critiques de la mammographie de routine quand il a commencé ses recherches et qu'en dépit des attaques très intenses dont il a été l'objet, les faits ont fini par lui donner raison.

Il n'avait pas d'opinion arrêtée sur la mammographie quand les autorités du Danemark lui ont demandé de réviser les faits connus mais il a rapidement conclu que les preuves disponibles étaient de piètre qualité. Sa conclusion générale était que la mammographie de routine pourrait bien sauver des vies, cependant beaucoup moins que ne le prétendaient les promoteurs de cet examen, au prix de plusieurs faux positifs, imposant à des femmes des procédures invasives et inquiétantes sans aucun avantage et le surdiagnostic de cancers inoffensifs. Les discussions qui ont suivi à propos de la mammographie de routine ont été amères et pleines d'hostilité mais la perspective de Peter est maintenant devenue ce qu'on pourrait appeler la perspective orthodoxe quant à ce problème. Son livre montre d'une manière détaillée comment des scientifiques ont déformé les faits établis pour mieux soutenir leurs croyances.

Je sais depuis longtemps que la science est pratiquée par des êtres humains qui ne sont pas des robots, ce qui signifie qu'ils restent exposés aux défaillances humaines, mais j'ai été renversé par les propos du livre de Peter sur la mammographie.

Une grande partie du présent ouvrage est également renversante pour des motifs apparentés: on montre comment on peut corrompre la connaissance pour faire avancer certains arguments et comment l'argent, les profits, les emplois et les réputations sont les corrupteurs les plus puissants.

Peter concède que certains médicaments ont procuré de grands avantages. Il le fait dans une phrase: « Mon livre ne concerne pas les avantages bien connus de médicaments comme les succès rencontrés pour traiter les infections, les maladies cardiaques, certains cancers et les déficiences hormonales comme le diabète de type I. » Certains lecteurs trouveront que c'est insuffisant, mais Peter est très explicite pour dire que le présent ouvrage porte sur les échecs du système

au complet de la découverte, de la production, du marketing et de la réglementation des médicaments. Ce n'est pas un livre qui porte sur leurs avantages.

Plusieurs lecteurs se demanderont si Peter n'exagère pas en suggérant que les activités de l'industrie pharmaceutique s'apparentent à celles du crime organisé. Les caractéristiques du crime organisé sont définies dans la loi des États-Unis comme le fait de commettre d'une manière répétée certaines transgressions comprenant l'extorsion, la fraude, le viol d'interdits fédéraux sur les drogues, la corruption, le détournement de fonds, l'obstruction de la justice, l'obstruction dans l'application des lois, l'intimidation des témoins et la corruption politique. Peter fournit des preuves, la plupart fort détaillées, pour soutenir son argument que les compagnies pharmaceutiques sont coupables de la plus grande partie de ces crimes.

Et il n'est pas le premier qui compare l'industrie à la mafia ou à la pègre. Il cite un ancien vice-président de Pfizer qui a déclaré :

Il est proprement effrayant de voir les ressemblances de cette industrie avec la pègre. La pègre gagne des quantités d'argent qui sont obscènes, tout comme l'industrie. Les effets secondaires du crime organisé sont des massacres et des assassinats alors que les effets secondaires de l'industrie sont de même nature. La pègre corrompt les politiciens et d'autres, tout comme le fait l'industrie

L'industrie est certainement à couteaux tirés avec le ministère de la Justice des États-Unis en raison des compagnies qui ont payé des milliards en amendes. Peter décrit en détail les dix plus grandes sociétés, mais il en existe beaucoup d'autres. Il est aussi vrai que ces sociétés ont récidivé sans répit, calculant sans doute qu'il y avait toujours de plantureux profits à récolter en continuant à violer la loi et à payer des amendes. Les amendes peuvent être tenues pour des dépenses « d'affaires » tout comme les coûts du chauffage, de l'éclairage et du loyer.

Bien plus nombreux sont les gens tués par l'industrie que ne le sont ceux qui périssent aux mains de la pègre. En effet, des centaines de milliers de gens sont tués chaque année par les médicaments ordonnancés. D'aucuns pourront penser que c'est inévitable parce que les médicaments sont utilisés pour traiter des maladies qui sont elles-mêmes létales. D'autres objecteront que les avantages des médicaments sont exagérés, souvent en raison de distorsions sérieuses des preuves censées fonder les médicaments, un « crime » qu'on peut raisonnablement imputer à l'industrie.

Le grand médecin William Osler a déjà dit que ce serait bon pour l'humanité mais horrible pour les poissons qu'on jette à la mer tous les médicaments. Il parlait avant que ne survienne la révolution thérapeutique du milieu du XX^e siècle ayant donné la pénicilline, d'autres antibiotiques et tant d'autres médicaments efficaces, mais Peter vient tout près de tomber d'accord avec lui en proposant qu'on serait beaucoup mieux sans la plupart des médicaments

psychoactifs dont les avantages sont minuscules et les torts considérables, tandis que le volume de leur prescription est colossal.

La plus grande partie du livre de Peter est consacrée à la démonstration du fait que l'industrie pharmaceutique a systématiquement corrompu la connaissance pour exagérer les avantages et minimiser les torts causés par ses médicaments. Comme épidémiologiste doté d'une extraordinaire connaissance en mathématique et d'une passion infatigable pour les détails, Peter est devenu un chef international en critique des études cliniques et se trouve donc sur son terrain de prédilection. Il y retrouve plusieurs autres auteurs, y compris d'anciens chefs de la rédaction du *New England Journal of Medicine*, pour décrire cette corruption. Il montre aussi comment l'industrie a corrompu des médecins, des universitaires, des périodiques, des organismes de professionnels et de défense des patients, des départements d'universités, des journalistes, des régulateurs et des politiciens. Ce sont là des méthodes de la pègre.

Le livre ne permet ni aux médecins ni aux universitaires d'éviter le blâme. En fait, on pourrait soutenir que les sociétés pharmaceutiques font ce qu'on attend d'elles en maximisant le rendement de leurs actionnaires tandis que médecins et universitaires sont censés avoir une autre motivation. Des lois exigeant des sociétés qu'elles déclarent les paiements faits aux médecins montrent que de grandes proportions de médecins sont redevables à l'industrie pharmaceutique, plusieurs recevant des sommes dans les six chiffres, pour conseiller les sociétés ou prononcer des conférences en leur nom. Il est difficile de ne pas conclure que ces « meneurs d'opinion » sont corrompus. Ils sont les tueurs à gages de l'industrie.

Et, tout comme c'est le cas pour la pègre, malheur à quiconque lance une alerte ou accepte de témoigner contre l'industrie. Peter raconte plusieurs histoires de lanceurs d'alerte qu'on a harcelés alors que le roman de John Le Carré décrivant la brutalité d'une société pharmaceutique devenait un grand succès qu'on a porté à l'écran.

Il n'est pas fantaisiste de comparer l'industrie pharmaceutique à la pègre et la population, en dépit de son enthousiasme pour la consommation de pilules, entretient du scepticisme à l'encontre de l'industrie pharmaceutique. Dans une enquête d'opinion menée au Danemark, le public a placé l'industrie pharmaceutique à l'avant-dernier rang de celles à qui l'on fait confiance, tandis qu'une enquête d'opinion américaine plaçait l'industrie pharmaceutique au bas de l'échelle en compagnie de l'industrie du tabac et des pétrolières. Le médecin et auteur, Ben Goldacre, dans son livre *Bad Pharma* soulève l'observation que ce que les médecins ont fini par tenir pour « normal » dans leurs relations avec l'industrie pharmaceutique deviendra complètement inacceptable pour la population quand elle en comprendra le fin mot de la signification. En Grande-Bretagne, les médecins pourraient rejoindre les journalistes, les parlementaires

et les banquiers dans le déshonneur, pour n'avoir pas su reconnaître la corruption dans laquelle ils se vautrent. Pour le moment, la population fait confiance aux médecins et se méfie des sociétés pharmaceutiques, mais cette confiance pourrait se perdre rapidement.

Le livre de Peter ne porte pas que sur des problèmes. Il propose des solutions dont certaines seront plus facilement appliquées. Il semble très improbable que les sociétés pharmaceutiques soient jamais nationalisées, mais il est probable que toutes les données utilisées pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché deviennent disponibles. Il faut rehausser l'indépendance des autorités de réglementation. Certains pays pourraient être tentés d'encourager plus d'évaluation des médicaments par des organismes du secteur public, tandis qu'on assiste à un désir croissant de rendre publiques les relations financières liant les sociétés pharmaceutiques aux médecins, aux organismes de professionnels et de patients ainsi qu'aux périodiques médicaux. Il est certain qu'il faut améliorer la gestion des conflits d'intérêts. Il faudra sans doute restreindre encore plus la commercialisation, tandis que l'opposition à la publicité directe aux consommateurs se renforce.

Les critiques de l'industrie pharmaceutique sont plus nombreux, plus respectables et plus impétueux, mais Peter les dépasse tous en comparant l'industrie au crime organisé. J'espère que personne ne se laissera dissuader de lire le présent ouvrage à cause de l'audace de la comparaison et que la franchise de son message va susciter une réforme convenable.

Richard Smith, M. D.
Juin 2013

■ Avant-propos par Drummond Rennie

INDIGNATION FONDÉE SUR LA PREUVE

Des centaines de rapports d'études scientifiques et plusieurs ouvrages décrivent déjà comment les sociétés pharmaceutiques pervertissent la méthode scientifique et utilisent leur richesse colossale pour travailler trop souvent à l'encontre de l'intérêt des patients qu'elles prétendent aider. J'ai moi-même participé à cette infamie. Alors qu'est-ce qu'apporte le présent ouvrage qui soit donc neuf et digne de votre attention ?

La réponse est simple : les aptitudes scientifiques exceptionnelles, la recherche, l'intégrité, la vérité et le courage de son auteur. L'expérience de Gøtzsche est sans pareille. Il a travaillé aux ventes pour des sociétés pharmaceutiques, soit comme visiteur bonimentant les médecins sur divers types de médicaments, soit comme gérant de produit. Il est médecin et chercheur doté d'une grande réputation acquise à la tête du centre Cochrane du nord. De sorte que, quand il parle, il fonde ses opinions sur des recherches méticuleuses réparties sur des décennies et publiées dans des périodiques soumis à la révision des manuscrits par les pairs. Il comprend très bien les statistiques du préjugé et les techniques utilisées pour analyser les rapports d'études cliniques. Il a été à l'avant-garde de l'élaboration des révisions systématiques et de la méta-analyse des rapports d'études cliniques, pour en extraire à l'aide de critères stricts, l'efficacité réelle des médicaments et des tests. Sa persistance est souvent irritante, mais elle est toujours mue par la preuve.

Donc, j'ai confiance en Gøtzsche. Ma confiance est fondée sur une preuve solide et ma propre expérience de plusieurs décennies à avoir dû me débattre avec ce qui résulte de l'influence de l'industrie pharmaceutique sur mes collègues en recherche clinique, et sur la population. De plus, je fais confiance à Gøtzsche

parce que je sais qu'il a raison quand il commente des événements que je connais d'une manière indépendante.

Le dernier motif de la confiance que j'accorde au récit de Gøtzsche est lié à mon expérience de chef de la rédaction d'un très grand périodique médical. Les chefs de rédaction sont les premiers à prendre connaissance d'un rapport écrit provenant d'un établissement de recherche. Les chefs de rédaction et leurs réviseurs identifient les problèmes de préjugés dans les articles proposés à leur périodique et c'est aux chefs de rédaction qu'on achemine les plaintes et les allégations.

J'ai écrit, puis répété, des éditoriaux indignés décrivant les comportements incompatibles avec l'éthique de chercheurs soutenus par des intérêts commerciaux et leurs commanditaires. Au moins trois autres rédacteurs en chef que je connais bien, les D^{rs} Jérôme Kassirer et Marcia Angell (*New England Journal of Medicine*) et Richard Smith (*British Medical Journal*) qui ont écrit des ouvrages dans lesquels ils ont fait état de leur consternation face à l'ampleur du problème. D'autres rédacteurs en chef, comme Fiona Godlee du *British Medical Journal*, ont écrit d'une manière éloquente au sujet de l'influence corruptrice de l'argent et de la manière avec laquelle il détourne le traitement des patients et augmente les coûts.

Je ne prétends pas endosser tous les faits décrits par Gøtzsche – ceci étant un avant-propos et non une vérification – mais le tableau général qu'il trace n'est que trop familier. Bien que Gøtzsche puisse paraître exagérer, mes propres expériences décevantes et celles d'autres rédacteurs en chef et de chercheurs que je connais personnellement me disent qu'il a raison.

Dans un cours que je donnais à un auditoire de juges, je remarquais que les chercheurs cliniciens et les membres de la profession juridique utilisaient le même mot, «essai», pour désigner deux procédés différents, l'un juridique et l'autre scientifique. Parlant au nom de ma profession, je me devais de reconnaître que les essais juridiques étaient réalisés d'une manière qui était plus juste et mieux fondée sur l'éthique que les essais scientifiques. (Gøtzsche cite cet exemple à la page 83.)

Gøtzsche fait des propositions et appelle une révolution. À mon avis, rien ne changera tant qu'on n'aura pas complètement isolé l'évaluation de la performance des études du financement des mêmes études. Nous fondons nos traitements sur les résultats d'études cliniques de sorte que ces résultats deviennent des questions de vie ou de mort. Les patients qui acceptent d'être intégrés dans les études s'attendent à ce que leur sacrifice bénéficie à l'humanité. Ce qu'ils ne peuvent deviner, c'est que leurs résultats soient cachés puis manipulés comme autant de secrets commerciaux. Ces résultats sont des biens collectifs et ils devraient être payés par l'État, utilisant les taxes payées par l'industrie, puis

rendus disponibles pour tous. Dans le contexte actuel, on se trouve aux États-Unis dans la situation absurde où les sociétés pharmaceutiques paient l'agence de réglementation, la FDA, pour faire l'évaluation de leurs projets. Faut-il se surprendre que l'agence ait été investie puis piratée par l'industrie qu'elle est censée réglementer ?

Révolution ? Gøtzsche a raison. Nous nous retrouvons dans ce marasme en raison d'erreurs innombrables du passé et il en décrit plusieurs dans l'inventaire détaillé qu'il dresse. Lequel comprend le défaut des chercheurs cliniciens, de leurs institutions, des rédacteurs en chef des périodiques publiant leurs découvertes de comprendre à quel point ils ont été piégés par les praticiens du marketing qui les payaient. Je crois qu'il faudra une révolution pour se débarrasser des décennies pendant lesquelles l'industrie a protégé ses intérêts.

J'espère qu'on lira ce livre et qu'on tirera ses propres conclusions. Quelle est la mienne ? Quand Gøtzsche se scandalise du comportement de l'université et de l'industrie, il a raison d'être indigné. Ce qui est indispensable, c'est une indignation encore plus forte fondée sur les preuves à la manière de Gøtzsche.

Drummond Rennie, M. D.

Juin 2013

1

■ Introduction

Les grandes épidémies de maladies infectieuses et parasitaires qui ont fait tant de morts par le passé sont maintenant sous contrôle dans la plupart des pays. Nous avons appris comment prévenir et traiter le SIDA, le choléra, la malaria, la rougeole, la peste et la tuberculose et nous avons éradiqué la variole. La mortalité causée par le SIDA et la malaria est encore très élevée, mais ce n'est pas parce qu'on ne sait pas comment lui faire face. Il faut mettre en cause les inégalités de revenu et les coûts excessifs des médicaments capables de sauver la vie dans les pays à petits revenus.

Malheureusement, on se trouve maintenant confrontés à des épidémies provoquées par l'homme, soit le tabagisme et les médicaments ordonnancés, deux causes extrêmement mortelles. Aux États-Unis et en Europe, les médicaments constituent la troisième cause de mortalité après la maladie cardiaque et le cancer.

Je vais expliquer dans ce livre pourquoi il en est ainsi et ce qu'on peut faire pour enrayer cette tragédie. Si la mortalité provoquée par les médicaments avait été une maladie contagieuse, ou bien une maladie cardiaque ou un cancer provoqué par la pollution de l'environnement, il se serait trouvé d'innombrables groupes militants pour ramasser des fonds et susciter des interventions politiques de grande portée pour la combattre. J'ai du mal à comprendre pourquoi – quand il s'agit de médicaments, les gens ne font rien.

Les industries du tabac et du médicament ont beaucoup de traits communs. Un dédain moralement scandaleux au regard de la vie humaine, cela semble leur règle. Les compagnies de tabac sont très fières d'avoir augmenté leurs ventes

dans les pays à faibles et moyens revenus. C'est sans un soupçon d'ironie ou de honte que la direction d'Imperial Tobacco a rapporté aux investisseurs en 2011 que la société britannique avait remporté une palme d'or selon un index de responsabilité corporative¹. Les compagnies de tabac profitent « de nombreuses occasions pour faire croître leurs affaires » ce que le *Lancet* a décrit comme « la vente, l'asservissement à l'addiction et la mise à mort, très certainement le modèle d'affaires le plus cruel et corrompu que les humains étaient capables d'inventer¹ ».

Les dirigeants de l'industrie du tabac savent qu'ils colportent la mort tout comme les dirigeants de l'industrie pharmaceutique. Il n'est plus possible de cacher le fait que le tabac est un tueur majeur alors que l'industrie pharmaceutique a réussi de manière surprenante à cacher que ses médicaments sont aussi des tueurs de premier ordre. Je me propose de décrire ici comment les sociétés pharmaceutiques ont caché, de manière délibérée, les torts mortels de leurs médicaments en recourant à des manœuvres frauduleuses tant en ce qui a trait à la recherche qu'à la mise en marché et à des dénis très énergiques quand elles se sont trouvées confrontées aux faits. Tout comme les dirigeants de l'industrie du tabac avaient tous affirmé, en 1994, au cours d'une audition du Congrès des États-Unis, que la nicotine ne provoquait pas d'addiction alors qu'ils savaient depuis des décennies que cela était un mensonge². Philip Morris, le géant américain du tabac a mis sur pied une société de recherche qui a documenté les dangers de la fumée secondaire ; même si plus de 800 rapports scientifiques ont été produits, pas un seul n'a été publié².

Les deux industries emploient des tueurs à gages. Quand une recherche rigoureuse a montré qu'un produit est dangereux, une foule d'études de piètre qualité sont produites pour affirmer le contraire, ce qui confond la population parce que – comme en attesteront les journalistes – « les chercheurs ne sont pas d'accord entre eux ». Cette industrie du doute est très efficace pour distraire les gens et entretenir l'ignorance des torts. L'industrie achète du temps pendant que les gens continuent de périr.

C'est de la corruption. La corruption a plusieurs significations et celle que je comprends est définie, dans mon dictionnaire, comme de la pourriture morale. Une autre signification est la subornation, qui peut signifier le paiement secret, habituellement en argent comptant, pour un service qui ne serait pas rendu autrement, ou du moins, pas aussi rapidement. Toutefois, comme on le verra, la corruption dans les services de santé a plusieurs visages, comprenant le paiement pour ce qui semble être une noble activité tout en n'étant rien d'autre qu'un prétexte pour donner de l'argent à une partie importante de la profession médicale.

Les personnages du roman d'Aldous Huxley, *Brave New World*, datant de 1932, peuvent consommer des pilules Soma chaque jour pour prendre le contrôle de leur vie et chasser les pensées inquiétantes. Aux États-Unis, les commerciaux

télévisés ne font pas autre chose en incitant le public à faire exactement pareil. Ces commerciaux décrivent des personnages malheureux qui reprennent le dessus et redeviennent heureux dès qu'ils ont consommé une pilule³. Nous avons déjà surpassé les imaginations les plus délirantes d'Huxley et la consommation de médicaments continue d'augmenter. Au Danemark, par exemple, nous consommons tellement de médicaments, que chaque citoyen, qu'il soit malade ou bien portant, peut se trouver sous traitement avec 1,4 dose quotidienne pour adulte, du berceau jusqu'à son décès. Bien que plusieurs médicaments soient capables de sauver la vie, on pourrait penser qu'il est dommageable de médicamentez autant nos sociétés et j'apporterai des preuves démontrant que c'est bien ce qui se produit.

Le motif principal expliquant qu'on consomme autant de médicaments est que les sociétés pharmaceutiques ne vendent pas des médicaments mais bien des mensonges au sujet des médicaments. Des mensonges éhontés qui – dans tous les cas que j'ai étudiés – ont continué même après qu'on en eut fait la preuve. C'est ce qui rend les médicaments différents de toute autre expérience de la vie courante. Quand on souhaite acheter une voiture ou une maison, on peut juger par soi-même s'il s'agit d'un bon ou d'un mauvais achat. Mais quand on se fait offrir un médicament, on ne dispose pas de cette latitude. Presque tout ce qu'on sait d'un médicament se limite à ce que les sociétés ont bien voulu dire au public et à ses médecins. Peut-être devrais-je définir ce que j'entends par mensonge. Un mensonge est un énoncé qui n'est pas vrai, mais une personne qui raconte un mensonge n'est pas nécessairement un menteur. Les vendeurs de médicaments racontent bien des mensonges, mais ils ont souvent été trompés par leurs supérieurs dans la société pharmaceutique qui leur ont délibérément caché la vérité (ce qui en fait des menteurs au sens où je l'entends). Dans son magnifique petit livre intitulé *On Bullshit*, le moraliste Harry Frankfurt dit qu'une des caractéristiques saillantes de notre culture est qu'il y a un grand nombre de foutaises, ce qu'il tient pour se situer juste en deçà du mensonge.

Mon livre ne porte pas sur les avantages bien connus des médicaments, comme nos triomphes dans le traitement des infections, des maladies cardiaques, certains cancers et les insuffisances hormonales comme le diabète de type 1. Le livre traite de la faillite du système, provoquée par une criminalité généralisée, la corruption et une réglementation impuissante au sujet des médicaments, qui requiert des réformes radicales. Certains lecteurs trouveront mon livre partial et polémique, mais je ne vois pas l'intérêt de décrire ce qui fonctionne bien dans un système qui échappe complètement à tout contrôle social. Quand un criminologue entreprend une étude d'agresseurs, personne n'attend un rapport « équilibré » faisant grand état du fait que bien des agresseurs sont de bons pères de famille⁴.

Si on ne pense pas que le système est sans contrôle, qu'on m'envoie un courriel expliquant pourquoi les médicaments sont la troisième cause de décès dans la partie du monde qui consomme le plus de médicaments. Si une épidémie aussi colossalement létale avait été causée par une nouvelle bactérie ou un virus, ne fût-ce même qu'une amorce d'épidémie, on aurait fait tout ce qui est possible pour en prendre le contrôle. Ce qui est tragique, c'est qu'on pourrait facilement contrôler l'épidémie médicamenteuse qui est en cours, mais les politiciens qui détiennent présentement le pouvoir de faire les changements ne font pratiquement rien. Quand ils agissent, c'est habituellement pour empirer la situation, car ils font tellement l'objet de pressions par l'industrie pharmaceutique qu'ils en sont venus à en croire tous les mythes, que je vais démontrer dans chaque chapitre de ce livre.

Le principal problème de notre système de soins de santé est que les incitatifs financiers qui le propulsent entravent sérieusement l'utilisation rationnelle, économique et sécuritaire des médicaments. L'industrie pharmaceutique tire sa prospérité de cet état de fait et pratique un contrôle très serré de l'information. La documentation scientifique sur les médicaments est systématiquement dénaturée par des études mal ficelées dont l'analyse des données est incorrecte, la publication des résultats et des données primaires est sélective, les résultats défavorables supprimés et la rédaction assurée par des rédacteurs anonymes. Ces derniers rédigent les manuscrits contre honoraires sans qu'on ne révèle leur identité dans les publications, lesquelles sont attribuées à des notables de la profession médicale, des « auteurs » qui n'ont pas, sinon peu, contribué au manuscrit. C'est cette inconduite scientifique qui fait vendre les médicaments.

Par comparaison avec les autres industries, l'industrie pharmaceutique est le plus grand fraudeur du gouvernement fédéral des États-Unis en vertu de la loi sur les fausses réclamations⁵. La population semble savoir ce que l'industrie pharmaceutique fait. Dans une enquête d'opinion demandant à 5 000 Danois de classer 51 industries selon la confiance qu'ils leur accordaient, l'industrie pharmaceutique s'est retrouvée à l'avant-dernier rang, immédiatement devant les entreprises de réparation des automobiles⁶. Une enquête américaine a aussi placé l'industrie au dernier rang avec l'industrie du tabac et celle du pétrole⁷. Dans une autre enquête, 79 % des citoyens américains estimaient que l'industrie pharmaceutique faisait du bon travail en 1997, proportion qui était tombée à 21 % en 2005⁸, un déclin extraordinairement rapide de la confiance populaire.

Compte tenu de cet arrière-plan, il peut sembler contradictoire que les patients aient si grande confiance dans les médicaments que leur médecin leur prescrit. Mais je suis persuadé que le motif expliquant cette confiance dans leurs médicaments est lié à leur transfert de la confiance qu'ils ont en leur médecin aux médicaments qu'il leur prescrit. Les patients ne comprennent pas que, bien que leurs médecins en connaissent beaucoup au sujet des maladies, de la physio-

logie humaine et de la psychologie, ils ne savent pas grand-chose sur les médicaments autrement que ce qui a été soigneusement concocté et trafiqué par l'industrie pharmaceutique. De plus, ils ne savent pas que leurs médecins peuvent avoir intérêt à choisir certains médicaments ni que bien des crimes commis par l'industrie pharmaceutique ne pourraient survenir si les médecins ne s'en rendaient pas complices.

Il est difficile de changer un système et il n'est pas surprenant que des gens qui ont à vivre avec un système dérégulé tentent d'en tirer le meilleur parti possible, même quand il arrive souvent qu'il en résulte que des gens bien intentionnés finissent par faire des choses condamnables. Toutefois, bien des cadres supérieurs de l'industrie pharmaceutique n'ont pas cette excuse puisqu'ils ont délibérément menti aux médecins, aux patients, aux régulateurs et aux magistrats.

Je dédie ce livre aux nombreuses personnes honnêtes qui travaillent dans l'industrie pharmaceutique et qui sont tout autant horrifiées que moi par les crimes commis à répétition par leurs supérieurs et par les conséquences désastreuses pour les patients et l'économie de la nation. Certains m'ont déjà dit qu'ils souhaiteraient que leurs patrons soient emprisonnés puisque seule cette menace pourrait les dissuader de continuer à commettre des crimes.

RÉFÉRENCES

1. Tobacco companies expand their epidemic of death. *Lancet*, 2011 ; 377 : 528.
2. Diethelm P.A., Rielle J.C., et McKee M. The whole truth and nothing but the truth? The research that Philip Morris did not want you to see. *Lancet*, 2005 ; 366 : 86-92.
3. Tanne J.H. Drug advertisements in US paint a "black and white scenario". *BMJ*, 2007 ; 334 : 279.
4. Braithwaite J. *Corporate Crime in the Pharmaceutical Industry*. London : Routledge & Kegan Paul, 1984.
5. Almashat S., Preston C., Waterman T., et autres. Rapidly increasing criminal and civil monetary penalties against the pharmaceutical industry: 1991 to 2010. *Public Citizen*, 16 décembre 2010.
6. Straarup B. [Good treatment – then hotels are no. 1]. *Berlingske Tidende*, 25 novembre 2005.
7. Harris G. Drug makers seek to mend their fractured image. *New York Times*, 8 juillet 2004.
8. Brody H. *Hooked: ethics, the medical profession, and the pharmaceutical industry*. Lanham : Rowman & Littlefield, 2008.

2

■ Confessions d'un initié

«Tu dois prendre deux comprimés de vitamines chaque jour, un vert et un rouge», me disait ma mère. J'avais à peu près huit ans et j'ai demandé, Pourquoi?
Parce que c'est bon pour toi.
Comment le sais-tu ?
Parce que ton grand-père l'a dit.»

Fin de la discussion. Grand-papa avait une grande autorité. Il était omnipraticien et brillant, donc il avait raison. Quand j'ai étudié en médecine, je lui ai demandé une fois s'il avait gardé des manuels que je pourrais comparer aux miens, histoire de voir quels progrès avaient été accomplis en cinquante ans. Sa réponse me surprit. Il avait donné tous ses livres à de jeunes étudiants après avoir obtenu son diplôme. Il estimait qu'il n'en avait plus besoin, connaissant tout ce qu'ils contenaient!

J'avais le plus grand respect pour mon grand-père et sa fabuleuse mémoire, mais le scepticisme est incrusté dans mes gènes. Comment pouvait-il être aussi certain que ces pilules étaient bonnes pour moi? En outre, les pilules avaient mauvais goût et empestaient, bien qu'elles aient été enduites de sucre; l'ouverture de la bouteille évoquait l'entrée en pharmacie.

J'ai laissé tomber les pilules et ma mère s'en est sans doute aperçue, car elles duraient très longtemps, mais elle ne m'a jamais contraint à les avaler.

Tout semblait si simple alors, à la fin des années 1950. Comme les vitamines sont essentielles pour la survie, il devait être utile d'avaler des pilules de vitamines en quantité suffisante pour grandir. Mais la biologie est rarement simple. Les êtres humains ont mis plus d'un million d'années pour devenir l'espèce qu'ils sont maintenant, laquelle est vraiment bien adaptée à son environnement. De telle sorte que, lorsque la diète est variée, on peut espérer absorber des quantités suffisantes de vitamines et d'autres micronutriments. Quand certains de nos ancêtres absorbaient des quantités insuffisantes d'une vitamine essentielle, leur possibilité de reproduire leurs gènes était moindre que celle des gens qui requerraient moins de vitamines ou les absorbaient mieux.

Nous avons aussi besoin de minéraux essentiels comme le zinc et le cuivre pour assurer le fonctionnement de nos enzymes. Mais quand on en ingère trop, on devient intoxiqué. C'est ainsi que, compte tenu de ce que l'on connaît du corps humain, on ne peut pas postuler que des pilules de vitamines sont nécessairement saines. C'est le souvenir le plus lointain que je garde d'une intervention médicale prophylactique et il aura fallu près de cinquante ans pour que l'on sache si les vitamines étaient utiles ou nuisibles. Une révision des études contrôlées au placebo des antioxydants (bétacarotène, vitamine A et vitamine E), réalisée en 2008, a montré qu'ils augmentent la mortalité générale¹.

Un autre souvenir d'enfance montre à quel point le marketing peut être dommageable et trompeur. En raison du climat généralement maussade du Danemark, mes parents, qui étaient enseignants et avaient donc de longues vacances, migraient vers le sud chaque été. Au début, on s'en tenait à l'Allemagne et à la Suisse, mais après des épisodes prolongés de mauvais temps dans ces endroits, avec des pluies persistantes, ce qui n'est pas drôle quand on vit dans une tente, l'Italie du nord devint la destination. Mon grand-père nous donnait de l'*Entérovioform* (clioquinol) à utiliser en cas de diarrhée. Ce médicament avait été lancé en 1934 et avait été fort mal étudié². Ce que mon grand-père ne savait pas, et que ne lui avait pas dit le représentant de la société suisse *Ciba*, était que ce médicament n'agissait que sur les diarrhées causées par des protozoaires (amibes et *Giardia*) et les bactéries *Shigella*, et que même cet effet pourrait être discutable, étant donné qu'on n'avait jamais tenu d'études cliniques randomisées comparant le médicament à un placebo. En outre, il était improbable qu'on soit exposé à ces organismes en Italie. La diarrhée du voyageur est presque toujours provoquée par des bactéries autres que les *Shigella* ou bien des virus.

Comme tant d'autres omnipraticiens, même aujourd'hui, mon grand-père recevait des représentants pharmaceutiques, mais il avait été victime d'un marketing malhonnête qui avait rendu ce médicament d'usage courant³. *Ciba* avait commencé la mise en marché du clioquinol pour combattre la dysenterie amibienne², mais au moment de son entrée sur le marché très lucratif du Japon, en 1953, l'entreprise colportait le clioquinol partout dans le monde pour traiter

toutes les variétés de dysenteries. Ce médicament est toxique pour les nerfs et a provoqué un désastre au Japon où 10 000 personnes ont souffert d'une maladie neurologique myélo-optique sous-aiguë (MOSA) en 1970². Les victimes atteintes du MOSA souffraient de picotements dans les pieds qui évoluaient vers une perte totale de la sensibilité, puis une paralysie des pieds et des jambes. D'autres ont souffert de cécité et d'autres encore de maladies graves des yeux.

Ciba, qui devint par la suite *Ciba-Geigy* puis *Novartis*, connaissait ces problèmes mais les a cachés pendant plusieurs années⁴. Quand la catastrophe survenue au Japon fut connue, la compagnie publia des plaidoyers en faveur du médicament, stipulant que le clioquinol ne pouvait pas causer le MOSA parce qu'il était insoluble et ne pouvait pas être absorbé dans le corps². Toutefois, les avocats qui préparaient une poursuite à l'encontre de la compagnie ont trouvé des preuves troublantes montrant que le médicament pouvait être absorbé, ce que la compagnie savait aussi. Déjà, en 1944, les inventeurs du clioquinol avaient recommandé, à la lumière d'études menées sur des animaux, que l'administration du médicament soit étroitement contrôlée et que le traitement ne dure pas plus de deux semaines.

En 1965, un vétérinaire suisse a publié des résultats montrant que des chiens traités au clioquinol avaient fait des convulsions épileptiques avant d'en mourir. Devinez ce que fut la réaction de *Ciba* à cette nouvelle. *Ciba* inséra un avertissement dans l'emballage du médicament en Angleterre, stipulant qu'il ne fallait pas administrer le médicament aux animaux!

En 1966, deux pédiatres suisses ont évalué un garçon de trois ans qu'on avait traité au clioquinol et qui souffrait d'une vision grandement diminuée. Ils ont publié leurs observations dans la documentation médicale et informé *Ciba* que le clioquinol avait été absorbé et pouvait léser le nerf optique. Ces événements, y compris la catastrophe du Japon, n'ont eu aucun effet perceptible sur la compagnie qui continua son marketing dans le monde entier. En 1976, le clioquinol restait largement disponible comme médicament en vente libre pour prévenir et traiter la diarrhée du voyageur en dépit de l'absence de preuve qu'il fusse efficace³. Les avertissements inclus dans les emballages provenant de trente-cinq pays montraient une grande variabilité du dosage, de la durée du traitement, des contre-indications, des effets secondaires et des mises en garde : un fouillis complet.

Dès 1981, *Ciba-Geigy* avait versé plus de 490 millions de dollars aux victimes japonaises du MOSA, mais la compagnie n'a pas retiré le médicament du marché avant 1985, soit 15 ans après la catastrophe. Par comparaison, le ministère japonais de la santé a interdit le médicament un mois après qu'on eut appris en 1970 que le clioquinol avait été responsable de la tragédie du MOSA.

L'histoire illustre aussi une grossière négligence de la part des agences de réglementation des médicaments, qui auraient dû intervenir mais qui ne l'ont pas fait.

Un troisième souvenir d'enfance concernant les médicaments qu'utilisait mon grand-père est lié aux corticoïdes. Quand on a administré pour la première fois à 14 patients souffrant d'arthrite rhumatoïde de la cortisone nouvellement synthétisée, l'effet a été miraculeux⁵. C'était à la clinique Mayo de Rochester, en 1948. Les résultats étaient tellement spectaculaires qu'il s'est trouvé des gens pour croire qu'on venait de découvrir un traitement capable de guérir l'arthrite rhumatoïde. Les corticostéroïdes sont efficaces contre plusieurs autres maladies y compris l'asthme et l'eczéma, mais l'enthousiasme du début se dissipa rapidement quand on découvrit qu'ils ont aussi des effets secondaires indésirables graves.

Au milieu des années 1960, mon grand-père se fractura une hanche et la fracture ne guérissait pas. Il a passé deux ans à l'hôpital, alité et immobilisé sur le dos avec une jambe dans un plâtre immense. Il était en voie d'établir un record pour une fracture de la hanche. J'ai du mal à me rappeler exactement ce qu'il m'a dit, mais la raison de son problème était qu'il avait consommé des corticostéroïdes pendant plusieurs années. Pour le motif qu'il croyait qu'avec un médicament comportant autant d'effets bénéfiques, il valait la peine d'en prendre même quand on est bien-portant pour augmenter ses forces et maintenir sa bonne humeur. Comme je l'expliquerai plus tard, il semble que le rêve d'une « solution rapide », que ce soit par un médicament légal ou illégal, pour améliorer la performance physique sinon intellectuelle ou émotive, persiste toujours.

À l'époque, il est probable que mon grand-père fut persuadé par un représentant pharmaceutique de prendre un corticostéroïde, vu que les représentants parlent rarement des effets nocifs de leurs médicaments, alors qu'ils ont l'habitude d'en exagérer les avantages et de pousser leur consommation en dehors des indications spécifiées par l'autorisation de mise en marché. Sur le plan des ventes, rien ne bat la persuasion des bien-portants de consommer des médicaments dont ils n'ont pas besoin.

Tous mes souvenirs d'enfance liés aux médicaments sont négatifs. Des médicaments qui étaient censés m'aider m'ont fait tort. Je souffrais du mal des transports et mon grand-père m'a donné un médicament, sans doute un antihistaminique, qui m'a rendu si somnolent et inconfortable que je décidai, après quelques essais, qu'il était pire que la maladie et je le refusai. Je préférerais lui demander d'arrêter la voiture quand je devais vomir.

Les jeunes gens sont changeants et il peut se révéler difficile pour eux de choisir un métier. Quand j'avais quinze ans, j'ai quitté l'école pour devenir réparateur de radio parce que j'étais un amateur de radio depuis plusieurs années

et que cela me fascinait. Au milieu de l'été, j'ai changé d'idée et j'ai commencé le lycée, convaincu que j'étais de devenir un ingénieur diplômé en électricité, mais cela ne dura pas. Je suis passé à la biologie qui était l'une des matières les plus populaires à la fin des années 1960, l'autre étant la psychologie. Nous savions bien qu'il n'y avait pas beaucoup de postes dans ces deux disciplines, mais nous ne préoccasions pas de problèmes aussi triviaux. Après tout, nous sommes devenus étudiants en 1968 alors qu'on était en train de bousculer les traditions et que le monde était là pour qu'on s'en empare. Nous débordions d'optimisme et ce qui importait le plus c'était de se trouver une philosophie de vie personnelle. Ayant lu Sartre et Camus, je partageais l'opinion qu'il ne fallait pas suivre les routines, les traditions ni les opinions des autres, mais décider par soi-même. J'ai encore changé d'idée et j'ai voulu devenir médecin.

J'ai fini par faire les deux formations. J'ai passé bien des vacances avec mes grands-parents et l'une de ces visites me persuada que je ne devais pas gaspiller ma vie en étant médecin. Mon grand-père m'avait invité à sa clinique pendant ma dernière année en faculté. Elle était située dans un beau quartier de Copenhague et je ne pouvais pas ignorer que plusieurs problèmes qu'éprouvaient les patients n'étaient pas vraiment des problèmes préoccupants mais résultaient de l'ennui. Plusieurs femmes n'avaient rien à faire, n'ayant pas d'emploi et des domestiques pour les aider à s'occuper de la maison. Alors pourquoi ne pas visiter le gentil médecin comme dans la plaisanterie des trois femmes qui se rencontraient régulièrement dans la salle d'attente ? Un jour, il en manqua une et l'une des autres demanda à la troisième ce qui était arrivé. « Oh, répondit-elle, elle n'a pu venir parce qu'elle est malade. »

L'étude des animaux me semblait plus passionnante et je me suis précipité dans le programme d'études comme s'il s'agissait d'une course pour m'apercevoir que je ne savais toujours pas ce que je souhaitais faire de ma vie. Mes chances de décrocher un emploi étaient infimes, n'ayant pas fait de recherche pendant mes études ni pris aucune initiative qui eut rendu ma candidature plus attrayante que cinquante autres pour un employeur.

Dans ce cas, la plupart des gens deviennent maître d'école. J'ai essayé, mais cela n'a pas marché. Je venais à peine de quitter l'école que je me y retrouvais à nouveau, la seule différence étant que je me trouvais de l'autre côté du pupitre du professeur. Je n'étais pas tellement plus âgé que mes élèves et je me sentais plus près d'eux que de ma nouvelle tribu d'enseignants qui, en outre, fumaient avec un enthousiasme incroyable. Bien que j'aurais pu apprendre à fumer la pipe, je n'étais pas assez mûr pour un tel travail et j'avais du mal à accepter que ce serait là ce que j'allais faire pendant 45 ans ; en somme, une vie qui serait terminée avant d'avoir commencé.

Deux choses m'ont particulièrement irrité pendant les six mois où j'ai tenté d'apprendre comment enseigner, sous la supervision d'un autre enseignant. En

biologie, nous n'utilisons pas beaucoup de manuels bien qu'il y en eut de merveilleux sur le marché. Nous traversions alors la noirceur des années 1970 pendant lesquelles nos universités et la vie universitaire en général étaient envoutées par les dogmes, le marxisme plus particulièrement, et il n'était pas bien vu de trop remettre en cause le fonctionnement des choses. Mon superviseur de stage exigeait, au lieu de recourir aux manuels, que je produise moi-même le matériel didactique qui devait être pertinent pour l'époque dans laquelle on vivait. Certains ont décrit ces années comme la période affranchie de l'histoire. Je me suis retrouvé à découper des articles de journaux portant sur l'industrie pétrolière et la pollution et à passer des heures interminables à la photocopieuse pour assembler mon recueil de primeurs sensationnelles. Je ne prétend pas que ce sont là des questions secondaires et dépourvues d'intérêt, mais ma matière étant la biologie dont l'objet d'étude remonte à des milliards d'années, j'avais du mal à comprendre l'importance impérative accordée à ce qui était survenu la veille.

L'autre problème était lié à la mode en cours en pédagogie en vertu de laquelle il me fallait écrire un plan détaillé avant chaque leçon, dans lequel je devais décrire les objectifs d'apprentissage que j'entendais réaliser, les sous-objectifs pour y parvenir, la méthode pour le faire, etc. Après chaque leçon, je devais analyser ma performance et en discuter avec mon maître de stage pour vérifier si j'avais atteint mes objectifs. Penser d'abord à ce qu'on souhaite faire et évaluer pour voir si on y est parvenu sont parfaitement raisonnables, mais le volume de travail drainait toute mon énergie, n'étant pas tellement porté sur les méthodes comptables. J'enseignais aussi la chimie et pour ce sujet particulier, la rigidité du modèle me semblait exagérée. Enseigner à des gens pourquoi et comment des substances chimiques réagissent est simple. Tout comme en mathématiques, il existe certains faits et principes qu'on doit apprendre; quand on ne veut pas les apprendre, ou que ne peut pas le faire, il n'y a pas grand-chose que le professeur puisse faire. Imaginez un professeur de piano de qui on exigerait qu'il construise des schémas aussi élaborés avant chaque leçon de musique et de s'évaluer par la suite. Je suis certain qu'il prendrait rapidement la fuite.

Les séances avec mes superviseurs me rappelaient les leçons de danois du lycée au cours desquelles on nous demandait d'interpréter des poèmes. J'étais tout à fait mauvais dans ce type de devinettes et cela m'irritait que les auteurs n'aient pas écrit plus clairement ce qu'ils avaient en tête si tant est qu'ils souhaitent communiquer avec nous, humbles mortels. Notre professeur se trouvait dans une bien meilleure position puisqu'il disposait d'une norme de référence en or, un livre écrit par un autre érudit qui avait interprété les poèmes utilisés par les enseignants. Cela est vraiment amusant. J'ai entendu des critiques d'art interpréter des tableaux et quand on demanda plus tard à l'artiste si leur interprétation était correcte, il s'esclaffa en proclamant qu'il n'entendait pas signifier

quoï que ce soit avec ses toiles ; il les peignait et avait beaucoup de plaisir en le faisant. Pablo Picasso a peint de diverses manières au cours des ans. Un jour, lorsqu'il se fit demander ce qu'il cherchait, Picasso répondit : « Je ne cherche pas, je trouve. »

Au dire de mes étudiants, je fis assez bien, mais telle ne fut pas l'opinion de mes superviseurs. On m'a dit qu'on pourrait me laisser réussir, mais avec une évaluation qui rendrait difficile de décrocher un emploi d'enseignant. Ils préféreraient donc me coller un échec pour me donner la chance de réfléchir à nouveau à mon désir de devenir enseignant. C'est la seule fois où j'ai raté un examen, mais je leur suis immensément reconnaissant d'avoir pris cette très sage décision. J'avais trop peu investi dans ma nouvelle profession. Mes années d'université avaient été si faciles que je n'avais jamais pensé à travailler en soirée, au contraire des autres apprentis enseignants qui réussissaient mieux que moi. Je n'avais aucune idée qu'il soit tenu pour si difficile d'enseigner. Plus tard, j'ai enseigné la théorie de la science pendant plus de 20 ans à l'université.

J'ai postulé en vain à des emplois de chimiste ou de biologiste. Mon grand-père me suggéra alors de regarder du côté de l'industrie pharmaceutique. J'ai soumis trois demandes et j'ai été convoqué à deux entrevues. Ma première expérience fut vraiment étrange. Je pouvais presque humer l'odeur des pilules de vitamines de mon enfance quand je pénétraï dans le bureau. L'homme qui m'interviewait avec une apparence poussiéreuse était partiellement chauve avec de longs favoris qui lui auraient valu un rôle de premier plan dans un western, comme vendeur d'huile de serpent ou de whisky, du genre de ceux dont on n'achèterait pas une voiture d'occasion. Il était aussi du type de vendeur que j'associais à ceux qui vendent des sous-vêtements pour dames ou des parfums. Même la raison sociale de la société était démodée. Il était manifeste que nous étions tous les deux mal à l'aise en présence l'un de l'autre.

La deuxième société était moderne et attrayante. C'était le *Groupe Astra*, dont le quartier général se trouvait en Suède. J'ai décroché l'emploi et passé sept semaines à Södertälje et Lund, à suivre des cours variés portant principalement sur la physiologie humaine, les maladies et les médicaments. Il existait aussi un cours en « Information technique » dont j'avais suggéré au titulaire qu'on le renomme « Techniques de vente ». Il n'a pas réagi à ma suggestion, mais le cours portait sur la manière de manipuler les médecins pour en extorquer la promesse qu'ils utiliseront les produits de la société plutôt que ceux de ses concurrents et qu'ils en prescriront plus à des nouveaux types de patients en doses croissantes. Tout servait à augmenter les ventes, ce que nous apprenions au moyen des jeux de rôles dans lesquels certains incarnaient différents types de médecins, variant du revêche aux plus accueillants, tandis qu'en d'autres il fallait franchir la barrière et « conclure une entente ».

Quand j'ai mieux connu la consommation de médicaments, ma première pensée fut : « Diantre ! Il est étonnant qu'il y ait autant de médicaments et qu'on en consomme autant, pour toutes sortes de malaises. Peut-il être vrai qu'ils soient aussi efficaces et qu'il soit justifié d'en consommer aussi massivement ? »

J'ai fait le tour de mon territoire comme vendeur de médicaments, officiellement désigné du vocable de représentant pharmaceutique et j'ai visité les omnipraticiens, les spécialistes et les médecins d'hôpital. Je n'aimais pas ce que je faisais. J'avais reçu une éducation universitaire complète et obtenu de bons résultats, mais je me sentais inférieur quand je discutais avec les médecins qui, parfois, ne me traitaient pas courtoisement, ce que je comprends parfaitement. Ce devait être parfois agaçant d'avoir à passer du temps avec les vendeurs et je me suis souvent demandé pourquoi ils ne le disaient pas. Il y avait tellement de sociétés qu'il était commun pour un omnipraticien de recevoir plus d'une visite par semaine.

Les défis relatifs à mes connaissances étaient minuscules et je compris que ma formation universitaire deviendrait vite dépassée si je ne changeais pas d'emploi rapidement. Cet emploi menaçait aussi ma dignité et mon identité personnelles. Pour être un bon vendeur, il faut se comporter comme un caméléon, adaptant sa personnalité à celle de la personne qu'on a en face de soi. Le risque de jouer tant de rôles différents et de se prétendre d'accord avec des médecins alors que ce n'est pas vrai, est de se perdre soi-même. J'avais lu des travaux de Søren Kierkegaard et je savais que se perdre soi-même était la pire erreur qu'on puisse commettre. Quand on trompe non seulement les médecins mais aussi soi-même, il devient de plus en plus douloureux de se regarder dans le miroir et d'accepter ce qu'on voit. Il est plus facile de vivre avec un mensonge que l'on nous fait que de faire soi-même un mensonge et j'ai été bouleversé quand j'ai vu la pièce d'Arthur Miller de 1949, intitulée *Mort d'un commis voyageur*, des années plus tard dans un théâtre de Londres. Je savais exactement de quoi il s'agissait.

Les médecins écoutaient mon boniment de vente sans poser des questions embarrassantes, mais il arriva à quelques reprises qu'on me dise que j'avais tort. *Astra* avait mis au point un nouveau type de pénicilline, l'azidocilline, à laquelle on avait donné un nom attirant, globacilline, comme si elle avait été efficace contre n'importe quoi. Dans une de nos campagnes publicitaires, on tentait de la vendre pour traiter la sinusite aiguë. Nous informions les médecins d'une étude montrant que le médicament pénétrait la muqueuse des sinus difficiles à rejoindre, où se trouvaient les bactéries, soulignant que cela constituait un avantage sur la pénicilline habituelle. Un otorhinolaryngologiste me dit qu'il était impossible de faire des biopsies et de mesurer la concentration d'un antibiotique dans la muqueuse sans inclure des capillaires dans le prélèvement, dans lesquels la concentration serait plus élevée, de toute façon. J'ai été fort humilié

de me faire dire par un spécialiste que j'avais été roulé dans la farine par ma propre société. Les universitaires sont préparés à penser par eux-mêmes, mais je n'avais pas les aptitudes pour le faire en contexte médical.

Un autre argument pour utiliser le nouveau médicament qui était plus coûteux était son effet sur une autre bactérie, l'*hémophilus influenzae*, effet qui était de 5 à 10 fois meilleur que celui de la pénicilline. Cet argument résultait d'expériences de laboratoire menées dans une boîte de Petri. Les bonnes questions à poser auraient été :

1. Ces études ont-elles été réalisées par la société et leurs résultats reproduits par des chercheurs indépendants ?
2. Quel est l'effet du traitement de la sinusite aiguë avec la pénicilline ou l'azidocilline par comparaison avec un placebo ? S'il y a un effet, est-il assez grand pour justifier le traitement de routine de la sinusite avec des antibiotiques, compte tenu des effets secondaires indésirables de ces médicaments ?
3. Ce qui est encore plus important : est-ce que l'azidocilline a été comparée avec la pénicilline dans des études randomisées de la sinusite aiguë et est-ce que son effet était meilleur ?

De telles questions auraient rendu manifeste qu'aucune justification rationnelle ne pouvait être mise en avant pour utiliser l'azidocilline. Nous avons quand même réussi à vendre notre médicament à certains médecins, avec nos arguments douteux pendant un certain temps, mais le médicament n'est plus mis en marché.

Après une courte expérience de vendeur de huit mois, je quittai les grands chemins pour devenir gérant de produit avec la responsabilité de préparer la documentation écrite et d'organiser les trois campagnes annuelles de vente en collaboration avec le gérant des ventes. Je ne suis pas fier de rappeler ce que nous faisons. Nous vendions un médicament pour l'asthme, la terbutaline (Bricanyl), et dans une des campagnes nous avons tenté de persuader les médecins que les patients requéraient non seulement un traitement continu avec des pilules mais aussi avec un aérosol. Encore là, nous ne donnions pas aux médecins l'information pertinente qui aurait compris les résultats d'études randomisées du traitement combiné avec le traitement aux pilules et celui à l'aérosol.

DÉCÈS CAUSÉS PAR L'ASTHME PROVOQUÉS PAR LES AÉROSOLS CONTRE L'ASTHME

De nos jours, le traitement régulier avec des aérosols contenant des médicaments comme la terbutaline n'est plus recommandé ; en fait, de tels traitements sont maintenant proscrits dans la plupart des consignes de pratique pour des

motifs de sécurité. L'épidémiologiste Neil Pearce de Nouvelle-Zélande a écrit une histoire très troublante sur les pouvoirs de l'industrie pharmaceutique et de ses mercenaires parmi les médecins, en relation avec l'asthme⁶. Quand les aérosols apparurent sur le marché dans les années 1960, les taux de mortalité par asthme augmentèrent parallèlement aux ventes, puis après que les agences de réglementation eurent mis en garde contre la surutilisation, les deux baissèrent parallèlement à nouveau. Pearce souhaitait étudier un des médicaments, l'isoprénaline fabriquée par *Riker*, et il reçut des données de la société qui s'attendait à ce que sa recherche montre que la théorie attribuant les morts au médicament était erronée. Toutefois, il confirma la justesse de la théorie et quand il expédia son manuscrit à la société (ce qu'il ne faut jamais faire), on lui dit qu'on le poursuivrait en justice. Son université a promis de mettre son service juridique à contribution s'il lui arrivait d'être poursuivi et il publia son article, ce qui lui valut d'être violemment pris à partie par les spécialistes de l'asthme.

Les médecins ont tendance à se mettre très en colère quand on leur dit qu'ils ont nui à leurs patients, même quand ils sont de bonne foi ce faisant. J'ai écrit un livre entier relatant mes expériences après que j'eus fait la démonstration, en 1999, des effets indésirables du dépistage par la mammographie, lequel transforme abusivement en patientes atteintes du cancer trop de bien-portantes⁷.

C'était en 1972. Bien que les découvertes de Pearce aient été soutenues à l'époque, les experts de l'asthme lui ont dit, seize ans plus tard, au moment où il revenait en recherche sur l'asthme, que la théorie avait été trouvée fausse. Personne ne parvint à lui expliquer pourquoi il y eut augmentation puis réduction de la mortalité par asthme au cours des années 1960. Ce malentendu semble avoir été créé et alimenté par l'industrie du doute, c'est-à-dire par l'industrie pharmaceutique commanditant la réalisation de recherches médiocres par ses scientifiques à gages. «Le doute est notre produit» a déjà lancé un dirigeant du tabac⁸, et cet écran de fumée semble toujours fonctionner. Il s'agit de soulever une forte rumeur qui atteint la population, qui finit par renverser les résultats corrects de la recherche pour leur préférer la rumeur.

En 1976, survint en Nouvelle-Zélande une nouvelle épidémie de décès par asthme. Quand des collègues de Pearce suggérèrent qu'elle pourrait s'expliquer par le surtraitement, ils ont fait face aux réactions extrêmement hostiles du *Groupe de travail officiel sur l'asthme*, qui croyait qu'il s'agissait d'un problème de sous-traitement. Il s'agit là d'une position habituelle de l'industrie et, en effet, le principal commanditaire de la recherche sur l'asthme en Nouvelle-Zélande est *Boehringer Ingelheim*, le fabricant du fénotérol (Berotec).

Quand Pearce et ses collaborateurs ont trouvé que la nouvelle épidémie était l'image en miroir de la courbe des ventes du fénotérol, le ciel leur tomba sur la tête. Ils se sont heurtés à de la résistance tous azimuts et on été sommés de toutes parts qu'une révision de leurs données soit effectuée, et pas seulement

par des gens entretenant des relations cordiales avec l'industrie; la société demanda elle aussi d'accéder aux données. Un avocat leur conseilla d'ignorer les menaces de poursuite et de ne pas montrer leur article à la compagnie avant qu'il n'ait été accepté pour publication.

Les pressions continuèrent de monter tant de la part du Conseil de la recherche médicale, qui n'avait pourtant pas commandité l'étude, que de l'université. Ces institutions ne comprenaient pas, ou faisaient semblant de ne pas comprendre, qu'ils n'avaient aucun droit d'entraver la recherche. Il semblait que la seule manière de s'en sortir était de se rendre au sommet, au ministère de la Santé, mais c'est là que les chercheurs ont compris qu'ils arrivaient après *Boehringer Ingelheim*.

Toutes sortes de fausses rumeurs ont circulé, y compris des allégations qu'aucun protocole n'avait été suivi pour effectuer l'étude, bien que le protocole ait été soumis à la Fondation sur l'asthme et au Conseil de la recherche médicale, lequel avait refusé de commanditer l'étude. *Boehringer Ingelheim* a réussi à entraver, presque à empêcher, la publication dans *Lancet*, qui eut des hésitations après avoir accepté l'article pour publication, tellement les pressions étaient intenses. *Lancet* recevait chaque jour des télécopies interminables de la société jusqu'à ce qu'elle se voie contrainte de lui demander de cesser ses envois.

Boehringer Ingelheim avait énormément investi chez les médecins, et ce qui se révéla fructueux. Leur sympathie allait à la société, se préoccupant de ce qu'elle pourrait décider de fermer sa filiale néo-zélandaise plutôt que d'assurer la sécurité de leurs patients. Le ministère de la Santé prit aussi la part de la société, rompant son obligation de protection de la confidentialité en transmettant à la société la copie du manuscrit qu'il avait exigée des chercheurs.

Cela ne pouvait pas aller plus mal. La première étude des chercheurs ne fut pas subventionnée et il en alla de même pour la deuxième, tandis que l'hôpital Dunedin leur refusa l'accès à ses dossiers. Le ministère de la Santé refusait de donner aux chercheurs l'assurance qu'on ne montrerait pas à la société le manuscrit de la deuxième étude et quand les chercheurs refusèrent de le transmettre, le ministère a eu recours à la loi d'accès à l'information pour exiger de l'université qu'elle le lui remette. *Boehringer* donna ensuite les informations des chercheurs à ses amis stipendiés afin qu'ils publient d'autres résultats avant que paraisse le rapport original.

Il s'agit là d'une violation grotesque de toutes les règles fondamentales régissant la pratique de la science, mais en dépit de ses méthodes malhonnêtes, *Boehringer* finit par perdre la bataille. La part de marché du fénotérol est passée de 30 % à moins de 3 % en trois ans et la mortalité par asthme a baissé en même temps, donnant raison à la recherche de Pearce et de ses collaborateurs.

MARKETING VÉREUX ET RECHERCHE

À un certain moment, nous visitâmes les pneumologues pour leur montrer un film de petites particules blanchâtres qu'on avait placées dans les mucoosités des bronches. Le mouvement de ces particules vers la bouche avait été enregistré avec et sans terbutaline et le propos consistait à montrer que les cils bronchiques déplaçaient plus rapidement les particules chez les patients traités. L'idée était de persuader les médecins non seulement d'utiliser le médicament pour l'asthme mais aussi pour le traitement de la bronchite chronique du fumeur. Ces patients toussent beaucoup, ce qui explique pourquoi on supposait qu'une évacuation plus rapide des irritants du poumon pourrait être avantageuse. Mais encore là, une simple question aurait révélé que l'empereur était nu (comme nous l'avions évoqué plus haut!). Il n'existait pas d'étude clinique randomisée ayant montré que la terbutaline était efficace chez les patients souffrant de bronchite chronique. Même de nos jours, la terbutaline n'est autorisée que pour l'asthme et autre bronchospasme, mais pas pour la bronchite chronique.

Il est illégal de promouvoir un médicament pour des indications qui ne sont pas approuvées, ce que l'on appelle l'emploi hors autorisation de mise en marché ou hors indications. Comme on le verra au prochain chapitre, le marketing illégal est très commun, tout comme il est aussi coutumier pour les sociétés pharmaceutiques de contourner la loi. Il n'est pas illégal de discuter des résultats de la recherche avec les médecins, ce qui nous autorisait à montrer le film sans enfreindre la loi dans la mesure où nous ne suggérions pas aux médecins d'utiliser le médicament pour la bronchite chronique. Quand ils nous le demandaient, nous pouvions dire que nous ne pouvions pas recommander le médicament pour cette indication mais que les résultats étaient intéressants et que les médecins disposaient de toute latitude pour utiliser des médicaments à toute fin qu'ils estimaient raisonnable. Il est absurde que pareilles recommandations indirectes ne soient pas illégales. Selon moi, elles devraient l'être. Il n'existe pas de bon motif pour présenter aux médecins des résultats préliminaires de recherche; pareilles discussions ne sont raisonnables qu'avec des chercheurs universitaires pour le motif de susciter la tenue d'une étude clinique définitive, dans l'espoir que la nouvelle indication sera approuvée par les régulateurs de médicaments.

Nous chevauchions aussi la limite de la loi avec une autre indication, mais avant que j'y arrive, il me faut expliquer ce qu'est la Collaboration Cochrane. Il s'agit d'un organisme à but non lucratif lancé en 1993 par Iain Chalmers à Oxford au Royaume-Uni. Il est fondé sur une frustration, répandue chez les chercheurs et d'autres, provoquée par la qualité médiocre et les préjugés d'une grande partie de la recherche médicale, et la compréhension du besoin de révisions systématiques et rigoureuses des études randomisées capables de

montrer d'une manière plus claire les avantages et les désavantages découlant de nos interventions. Une fois organisée, la Collaboration Cochrane a rapidement pris de l'ampleur et elle compte présentement près de 30 000 membres. Ses révisions sont publiées d'une manière électronique dans la Bibliothèque Cochrane où se trouvent déjà plus de 5000 révisions qu'on met régulièrement à jour. La moitié de la population de la planète a accès gratuitement à toutes les révisions grâce aux abonnements nationaux habituellement payés par les gouvernements; l'autre moitié a accès aux résumés.

La toux est très fréquente et il existe un marché gigantesque pour les médicaments antitussifs en vente libre. Une révision systématique par la Collaboration Cochrane des études randomisées montre que pas un seul est efficace⁹, ce qui signifie que le marché gigantesque est aussi un gigantesque gaspillage d'argent. Les médicaments comme la terbutaline ne semblent pas non plus bénéfiques¹⁰, mais quelqu'un chez *Astra* eut l'idée de suggérer aux médecins que la terbutaline avait un effet sur la toux, avec la référence à l'étude illustrée dans le film sur la muqueuse respiratoire.

Je ne le croyais pas. Pourquoi un médicament utilisé pour dilater les bronches des patients souffrant d'asthme agirait-il sur une toux qui n'est pas provoquée par un spasme bronchique? Peu importe les arguties juridiques, je tiens cela pour de la promotion d'utilisation hors indications et il ne se trouvait aucun témoin qui puisse dire à quel point on encourageait directement les médecins à essayer le médicament pour traiter la toux, puisque la plus grande partie des rencontres se déroulaient dans un contexte de face à face auquel n'assistaient que le médecin et le représentant pharmaceutique.

Nous avons aussi fait quelque chose de bien. Nous avons publié un guide illustré à l'intention des patients asthmatiques comprenant huit étapes à propos de l'utilisation de l'aérosol, montrant aussi comment on pouvait estimer le nombre des doses restantes, en immergeant le contenant dans l'eau pour vérifier s'il flottait ou coulait sous la surface.

Pendant mes deux années chez *Astra*, de 1975 à 1977, nous avons lancé un nouveau produit, des pastilles de zinc, lesquelles étaient autorisées pour le traitement des ulcères variqueux et ischémiques et d'une maladie très rare et liée au déficit en zinc, l'acrodermite entéropathique qui entrave l'absorption du zinc. J'ai encore la brochure de vingt pages que j'ai préparée pour le lancement, fondée sur une brochure du même type en suédois.

Il est éclairant de comparer cette brochure avec la révision Cochrane du zinc pour le traitement des ulcères de la jambe¹¹. La première étude de la brochure est aussi la plus vaste et elle a été publiée dans un périodique prestigieux, le *Lancet*, ce qui est très attirant pour le marketing. Les résultats étaient impressionnants¹². Selon la brochure, les ulcères de cinquante-deux patients traités au

zinc étaient guéris après trente-deux jours alors qu'il en avait fallu soixante-dix-sept pour les cinquante-deux traités au placebo. Toutefois, l'étude n'était pas fiable. La brochure disait que parce que les résultats des seize premiers patients montraient clairement quel groupe était traité au zinc, il était devenu impossible de la poursuivre en protégeant le double-aveugle. L'étude fut donc exclue de la révision Cochrane parce qu'elle n'était pas randomisée, ce qu'on attend de toute étude comportant le double-aveugle.

La brochure rapportait des effets positifs obtenus dans les études randomisées, mais les auteurs de la Collaboration Cochrane interprétaient autrement les mêmes études. Ces études comprenaient six petites études de qualité médiocre n'ayant trouvé aucune preuve de l'effet bénéfique du zinc. Comme ce fut le cas pour la globacilline, le zinc disparut du marché.

En 1977, on m'a offert un emploi chez *Astra-Syntex*, une nouvelle entreprise en collaboration lancée par *Astra* et *Syntex* de Californie. Ma tâche était de mettre sur pied un département médical, d'assumer la responsabilité des études cliniques et des procédures d'approbation des nouveaux médicaments et de mise au point des indications. J'étais très heureux de quitter le marketing, mais j'avais des inquiétudes au sujet de la recherche menée par l'industrie et je souhaitais m'en aller. J'ai choisi la manière la plus pénible de partir en commençant mes études médicales en 1978 tout en continuant à travailler pour la compagnie. J'ai obtenu mon diplôme six ans plus tard et j'ai quitté la compagnie pour travailler dans différents hôpitaux de Copenhague.

La survie d'*Astra-Syntex* dépendait d'un seul médicament, le naproxène (Naprosyn), un médicament anti-inflammatoire non-stéroïdien (AINS) utilisé pour traiter l'arthrite. J'ai effectué plusieurs études avec ce médicament et découvert en cours de route que je n'étais pas immunisé contre l'influence de la compagnie. Il se trouvait plusieurs AINS sur le marché, mais, d'une certaine manière, on finit par tellement s'habituer à l'idée que son médicament pourrait être meilleur que les autres, qu'on en vient à penser qu'il est en fait meilleur, tout comme s'il s'agissait de son enfant. Une des raisons expliquant que le marketing des médicaments soit si efficace est que les gens qui le vendent sont persuadés de vendre un très bon médicament.

Une illustration éloquent de ma naïveté survint lorsque je demandai aux responsables du siège social pour l'Europe, situé à Londres, pourquoi on ne réaliserait pas une étude comparant le naproxène à un analgésique simple comme le paracétamol par exemple, pour les blessures survenant dans les sports. Le directeur médical m'expliqua aimablement que la compagnie n'était pas intéressée par ce type d'étude sans jamais me dire pourquoi, bien que j'aie posé la question plus d'une fois. Le motif était évidemment qu'une telle étude pourrait montrer qu'un analgésique bien moins coûteux était aussi efficace, à quoi il convient d'ajouter qu'on savait déjà que le paracétamol était beaucoup moins

dangereux que le naproxène. Pour inciter les gens à préférer le naproxène au paracétamol, il devenait nécessaire de donner aux médecins l'impression, sans disposer de données pour la soutenir, que le naproxène était plus efficace.

On y parvenait en recourant à des arguments théoriques. Cela est un instrument très puissant de marketing, bien que les arguments soient rarement inattaquables. Dans les manuels de pharmacologie, le naproxène est décrit comme doté de propriétés anti-inflammatoires et le discours de vente ressemble à ceci : « Quand on se blesse en pratiquant un sport, une lésion des tissus s'ensuit et entraîne de l'inflammation et de l'œdème. Il importe donc de réduire l'inflammation pour accélérer la récupération. »

Il est très facile de persuader les médecins de se laisser leurrer par le chant ; on les rémunère en effet pour écouter et ils effectuent ensuite des choix qui se révèlent mauvais (voir le chapitre 8). Comme je l'expliquerai d'une manière plus détaillée sous peu, les AINS sont des médicaments dangereux et plusieurs milliers de personnes meurent chaque année des suites d'ulcères d'estomac qui saignent et de crises cardiaques pour m'en tenir aux deux pires effets. Mais le marketing fait tout ce qui est nécessaire. Il y a quelques années, la télévision danoise a fait état de l'utilisation très répandue des AINS dans les clubs de soccer professionnels pour toutes sortes de douleurs. Le fait que ces médicaments soient ordonnancés ne constituait pas un obstacle parce que les médecins du sport fournissaient de grandes quantités de ces médicaments, laissant les sportifs en consommer autant qu'ils le voulaient, sans jamais poser de question. Cela provoqua un scandale, mais comme c'est l'habitude avec les scandales, il s'évanouit rapidement et je suppose qu'on est revenu aux vieilles habitudes.

Vers 1980, je fus approché par un rhumatologue qui s'occupait de l'équipe nationale de soccer du Danemark. Il voulait savoir si le naproxène était meilleur que l'aspirine pour les blessures sportives. L'aspirine est aussi un AINS – le plus ancien et très peu coûteux – mais on l'utilise souvent à petites doses, insuffisantes pour produire des effets anti-inflammatoires, tout juste des effets analgésiques. Nous avons fait l'étude, utilisant de l'aspirine à petites doses en dépit des inquiétudes de mes supérieurs à Londres et, tout comme ils l'avaient prédit, il n'existait pas de différences significatives entre les deux médicaments. Toutefois, nos résultats ont été analysés par notre département de statistiques en Suède, qui entreprit une fouille méticuleuse et finit par trouver un élément pouvant atténuer les craintes de la compagnie, soit que le naproxène n'était pas meilleur que l'aspirine. Selon le résumé de l'article¹³ :

« Les blessures récentes étaient surreprésentées dans le groupe traité à l'acide acétylsalicylique ($p < 0.01$) et quand on analysait l'ensemble de tous les patients (c'est-à-dire des deux groupes de traitement) un résultat significatif de meilleur traitement ressortait quand l'intervalle entre le traumatisme et le début du traitement était plus court. Cela pourrait avoir influencé les résultats de l'étude. »

Oh là, là! J'ai collaboré à cela en tant qu'auteur. En principe, il n'y a rien de mal à exprimer des réserves dans un résumé, mais qu'on imagine ce qui serait survenu si le naproxène avait fait bien mieux que l'aspirine et qu'il se fût trouvé plus de blessures récentes dans le groupe utilisant le naproxène. Est-ce que cette réserve s'appliquant aux bonnes nouvelles pour la compagnie aurait été exprimée dans le résumé? Bien sûr que non et je doute qu'on en eût même parlé dans le corps de l'article.

Nous avons d'abord proposé l'article au *British Journal of Sports Medicine*. Le rédacteur en chef connaissait bien les priorités commerciales au sein de l'industrie; il nous dit être surpris que nous proposions une étude de *Syntex* alors que notre travail contredisait des prétentions de la compagnie selon lesquelles le naproxène soit plus efficace que l'aspirine et le paracétamol. Nous étions ébahis qu'un rédacteur en chef prenne aussi ouvertement le parti des intérêts commerciaux d'une société et son intervention suivante déclencha nos rires. Il souligna que 18 patients avaient reçu de l'aspirine au cours des trois premiers jours suivant une blessure par comparaison à deux jours pour le naproxène. Il suggéra alors que la comparaison serait plus juste si nous traitions un autre groupe de patients comptant au moins 16 personnes traitées avec du naproxène pendant les trois premiers jours suivant une blessure. Si nous étions disposés à faire cela, il envisagerait sérieusement la publication de notre article. Seigneur! Comment pouvait-il imaginer qu'on puisse introduire 16 autres patients traités avec un seul des deux médicaments étudiés dans une étude randomisée en double-aveugle? C'est une démarche impossible! Nous avons fini par enterrer cette étude, bien que ce ne fût pas notre intention, en faisant paraître ses résultats dans un périodique peu connu qui disparut cinq ans plus tard¹³.

Je me suis toujours demandé comment il pouvait être possible d'affirmer que les AINS ont des effets anti-inflammatoires, à moins que ce ne soit une ruse de marketing. Quand un médicament a un effet analgésique, il provoque une mobilisation plus rapidement, ce qui réduit l'enflure. Comment donc pourrait-on postuler qu'il y aurait aussi un effet anti-inflammatoire distinct? Les AINS avaient des effets chez les rats traités de manière à leur faire enfler les pattes et à les rendre sensibles, mais qu'est-ce que cela prouvait? J'ai souvent posé le problème à des rhumatologues et n'ai jamais reçu de réponse satisfaisante.

Toutefois, un jour, je fus approché par un groupe de chirurgiens orthopédistes qui souhaitaient étudier les effets du naproxène sur les entorses de la cheville. J'ai sauté sur l'occasion pour étudier aussi l'effet sur l'enflure qu'on a mesurée en immergeant le pied dans l'eau et en comparant son volume avec celui de l'autre pied. C'était une étude très intéressante. Nous avons randomisé 173 patients à deux reprises: avec ou sans béquilles (mobilisation) et traités au naproxène ou recevant un placebo. Cette construction factorielle de l'étude est bien peu utilisée en dépit de sa commodité et permet de répondre à deux

questions sans requérir plus de patients que lorsqu'on ne répond qu'à une seule question. Les résultats nous ont surpris¹⁴. Les patients récupéraient plus rapidement quand on les mobilisait, ce qui réduisait aussi l'enflure alors que le naproxène n'avait pas d'effet sur l'enflure. Nos patrons suédois plutôt portés sur le marketing entravèrent encore notre recherche et l'on ne trouve aucune donnée numérique pour aucun de ces résultats dans l'article publié. Par contre, j'avais conservé le rapport interne détaillé de l'étude démontrant que la mobilisation était spectaculaire. À la première visite de suivi après 2 à 4 jours, 30 des 68 patients avaient récupéré par comparaison à 10 de 63 patients utilisant des béquilles et la différence de volume entre les deux pieds n'était que de 28 ml quand les patients étaient mobilisés par comparaison à 71 ml quand on utilisait des béquilles.

C'était une excellente étude porteuse de répercussions sur la pratique. Des années plus tard, m'étant infligé une sérieuse entorse de la cheville, je me ramenai en douleur à une réunion du comité conseil du *British Medical Journal* (BMJ) à Londres en me déplaçant avec d'énormes difficultés. Un des autres membres du comité me demanda pourquoi je n'utilisais pas des béquilles et je lui ai répondu que j'avais démontré dans une étude que les patients récupèrent plus rapidement quand ils n'y recourent pas. Notre étude lui inspira l'idée de faire une révision systématique du repos au lit pour toutes les maladies et il identifia 39 études (5777 patients) portant sur 15 situations différentes¹⁵. Il a trouvé qu'il est nuisible d'immobiliser les gens au lit ; il n'a pas trouvé un seul cas qui s'améliore alors que plusieurs se sont aggravés.

Nous avons proposé notre étude à la revue *Acta Orthopaedica*, un modeste périodique nordique, mais les rédacteurs n'ont pas compris son importance et l'ont refusée. Nous l'avions aussi proposée au BMJ, mais mes cochercheurs voulaient maintenant le faire paraître au plus tôt. Je ne parvins pas à les persuader que l'article était trop important pour paraître en danois seulement, mais c'est pourtant ce qu'il arriva après avoir traduit l'article. En effet, plusieurs années plus tard, un chercheur travaillant à une révision systématique du traitement des blessures des tissus mous me dit que notre étude n'était pas seulement la plus vaste mais aussi la meilleure et il me demanda de traduire notre article du danois à l'anglais!

En 1990, je soutins ma thèse de doctorat, intitulée *Biais dans les études à double insu*¹⁶, laquelle était composée de six articles. J'avais analysé en profondeur 244 rapports d'études qui avaient comparé un AINS à un autre. C'était la première fois qu'une classe entière de médicaments était étudiée en profondeur et j'ai découvert une quantité accablante de biais favorisant le médicament du commanditaire par rapport au médicament de comparaison. Les rapports des études se révélaient si peu fiables qu'il aurait fallu les considérer comme des publicités de médicaments et non comme des publications scientifiques.

J'avais aussi rassemblé des études comparant un AINS avec un placebo que j'avais utilisées pour vérifier s'il existait un effet anti-inflammatoire des AINS. Dans certaines études, les chercheurs avaient utilisé des bijoux, soit des bagues, pour mesurer si les médicaments agissaient sur les articulations enflées des doigts de patients souffrant d'arthrite rhumatoïde. Ils n'avaient pas d'effet¹⁷. J'ai alors cru que l'idée d'un effet anti-inflammatoire des AINS était un canular, comme tant d'autres mythes liés aux médicaments et qui ont été inventés par l'industrie pharmaceutique et mis en marché par la suite.

Il est très regrettable que les compagnies pharmaceutiques définissent pour nous la manière avec laquelle on doit concevoir les médicaments, parce que leurs manipulations sont si colossales. À titre d'exemple, il est courant de parler de médicaments de deuxième sinon de troisième génération, comme les antipsychotiques de deuxième génération. Cela donne l'impression que ces médicaments sont meilleurs que les anciens, ce qui est rarement confirmé par des chercheurs indépendants et financés par le public, quand ils les comparent dans de grandes études randomisées.

Tout comme *Astra*, *Astra-Syntex* s'adonna elle aussi au marketing incompatible avec l'éthique. La dose normalisée de naproxène était de 500 mg par jour, mais on demandait aux vendeurs de persuader les médecins d'en utiliser 1 000 mg, à l'aide d'études doses-réponses rédigées par la compagnie. J'ai révisé de telles études pour ma thèse¹⁸ et elles étaient terriblement erronées. Dans les études sur le naproxène, les patients recevaient un placebo et deux ou trois doses différentes de naproxène dans un devis d'étude croisée où tous les patients expérimentaient chaque traitement selon un enchaînement aléatoire. Les doses variaient entre 250 mg et 1 500 mg par jour. Plusieurs des résultats n'étaient pas mentionnés et c'est avec un euphémisme tout britannique que je qualifiais les méthodes statistiques de « plutôt inhabituelles¹⁸ ».

Aucun des articles ne contenait quelque graphique qui aurait pu démontrer aux lecteurs ce qu'il y avait à gagner en recourant à une plus grande dose. On prétendait plutôt qu'il existât une relation linéaire significative entre la dose et l'effet, ce qui transmettait aux lecteurs le message selon lequel, en doublant la dose, on doublait l'effet. Cela frise bien l'escroquerie. J'ai présenté neuf courbes doses-réponse dans ma révision des AINS. Un exemple est illustré dans la figure 2.1. Il n'y a strictement rien à gagner par le recours à de plus fortes doses. La différence entre 250 mg et 1 500 mg de naproxène est un facteur de six en termes d'argent, mais de seulement 1,0 cm sur une échelle de la douleur en mesurant 10, alors que la plus petite différence de douleur que les patients peuvent percevoir est d'environ 1,3 cm¹⁹. Cela signifie que la différence de 1,0 cm est en fait imperceptible pour le patient. Le plus petit effet cliniquement pertinent, c'est-à-dire l'effet qui pourrait justifier qu'on prenne le médicament ou qu'on en augmente la dose, est plus petit que ce que le patient peut percevoir.