

Conflits d'intérêt et désinformation scientifique P. Chevalier médecin généraliste

Un encart publicitaire pour un médicament publié dans un journal distribué gratuitement aux médecins ou un spot publicitaire pour un médicament à la télévision sont des éléments clairement identifiés comme servant à la promotion d'un médicament, produit commercial comme tout autre dans ces cas. Le lecteur ou téléspectateur peut clairement identifier l'aspect publicitaire de cette « information » avec une conscience plus ou moins grande, suivant son abord critique, des limites de celle-ci dont le seul but est de se créer ou de développer une part de marché. Ce qui est beaucoup moins transparent, c'est l'influence de cette démarche purement commerciale des firmes pharmaceutiques dans des domaines généralement considérés comme indépendants de la promotion des médicaments : la recherche avec ses publications et la formation médicale intra- ou postuniversitaire (formation continue). Cet article en illustre plusieurs aspects.

Les procès qui révèlent

La stratégie et les interventions des firmes pharmaceutiques pour la promotion de leurs médicaments sont rigoureusement tenues secrètes. Des informations précieuses sur ces domaines ont cependant été révélées lors de procès retentissants, par exemple celui de la gabapentine. En 1977, la firme Parke-Davis, division de Warner-Lambert, dépose un brevet pour la gabapentine (Neurontin®) qui est approuvée par la FDA en 1993 en co-traitement pour certaines formes d'épilepsie. Ce médicament est également approuvé dans cette indication dans différents pays européens, l'European Medicines Agency n'étant pas encore mise sur pied (créée en 1995). En l'an 2000, la firme Pfizer rachète la firme Parke-Davis avec ce médicament devenu un blockbuster (plus d'un milliard de dollars de chiffre d'affaire). Un des collaborateurs de la firme Parke-Davis, mis au courant d'une promotion orchestrée du Neurontin® hors indications validées, quitte cette firme et intente un procès qui conduira à une lourde condamnation de la firme. Les différents documents du procès (8.000 pages) sont ensuite entrés dans le domaine public, ce qui a permis de révéler les stratégies de marketing, ses objectifs, ses tactiques et programmes, ses collaborations parmi les médecins et les institutions. Cette campagne de la firme repose sur un recours systématique à la tromperie et à la désinformation afin de créer de fausses preuves, de manipuler la conviction des médecins et d'influencer leurs prescriptions. Ces documents apportent surtout les preuves que des activités généralement considérées comme indépendantes de la promotion des médicaments, la formation médicale continue et la recherche avec ses publications, sont, en fait, très fortement embrigadées dans l'optique de promotion du médicament.

La recherche pour les médicaments et ses publications

Le choix et la rédaction des études

Les études cliniques sont indispensables pour évaluer un médicament, son efficacité, sa sécurité, sa place dans la stratégie thérapeutique avec son rapport coût/efficacité. Ces études cliniques doivent respecter une méthodologie stricte, être élaborées et effectuées suivant un protocole précis, avec l'accord d'une commission d'éthique et être publiées. Si ces éléments ne sont pas tous respectés, l'information apportée à propos d'un médicament est biaisée. Les conflits d'intérêt des firmes peuvent, dans la réalité, fortement influencer les choix et aboutir ainsi à une « information » qui est incomplète et trompeuse. Plusieurs procédés régulièrement utilisés ont été mis à jour. Un autre procès retentissant, celui du rofécoxib (Vioxx®), a montré que des études étaient réalisées et leur manuscrit écrit par des collaborateurs de la firme mais que la publication était signée par des académiques qui n'avaient pas ou très peu participé à l'étude et ne mentionnaient pas leurs conflits d'intérêt avec la firme (ROSS 2008). Cette réalité des auteurs « fantômes » d'articles concernant des médicaments est désormais bien connue et étudiée (CHEVALIER 2008, LACASSE 2010). Elle s'ajoute au fait que le choix des études est déterminé par celui qui finance l'étude. Le financement des études est de plus en plus assuré uniquement par les firmes

pharmaceutiques, les études étant le premier pas indispensable pour la promotion d'un médicament. Par exemple, dans le domaine de la psychiatrie, les études sponsorisées par des firmes et publiées représentaient 25% des publications en 1992 mais 57% en 2002 (KELLY 2006). L'influence de la sponsorship sur les conclusions de l'article peut être fort importante : les études sponsorisées recommandent 5,3 fois plus souvent le produit évalué comme étant le produit de choix que les études non sponsorisées (ALS-NIELSEN 2003). Des synthèses des études sur un domaine bien précis avec sommation des résultats de toutes celles-ci, des méta-analyses, donnent également des résultats plus favorables si elles sont sponsorisées par des firmes pharmaceutiques.

La manipulation des publications

Pour évaluer correctement l'intérêt d'un médicament, le praticien se doit d'examiner (par lui-même ou en se référant à une source fiable) l'ensemble des données concernant ce médicament. Cette approche sera cependant souvent biaisée par plusieurs stratégies et/ou manipulations mises en place par les firmes. Une publication préférentielle des études avec effet favorable du nouveau médicament est souvent observée (biais de publication) ; les études avec résultats peu probants ou défavorables sont « oubliées » ; la vue d'ensemble sur l'intérêt d'un médicament est donc faussée.

Le procès de la gabapentine nous a montré que la firme a utilisé les résultats de 21 études pour la promotion de ce médicament hors indication : seules 12 de ces études étaient publiées, avec un (certain) contrôle du comité de lecture de la revue. Huit études montraient des résultats favorables. Cependant, le critère de jugement primaire (celui qui permet d'évaluer l'efficacité du médicament avec une certitude statistique suffisante) présenté dans la publication était différent de celui du protocole 8 fois sur 12, et 5 fois sur 8 si le résultat était favorable (SWAROOP VEDULA 2009).

Une recherche dans les 10 revues médicales les plus prisées pour construire sa carrière académique (MATHIEU 2009) montre à quel point la différence entre le protocole original d'une étude et ce qui est finalement publié peut être importante. Pour les publications en 2008 dans les domaines de la cardiologie, de la rhumatologie et de la gastroentérologie, le critère primaire de jugement n'était enregistré initialement que dans moins de 50% des cas et une différence était observée pour ce critère 1 fois sur 3 entre le protocole initial et la publication.

Une autre recherche (EWART 2009) ciblant les études randomisées contrôlées publiées sur 6 mois dans les cinq revues médicales les plus huppées montre également un critère de jugement primaire modifié dans la publication dans 31% des cas.

Il faut y ajouter les rares cas de fraude manifeste identifiés. Par exemple, en 2007, un chercheur bien connu a reconnu avoir inventé des données dans 21 de ses 72 publications indexées dans la banque de données internationale la plus illustre (LENZER 2009). Ces articles servaient la promotion du célécoxib (Celebrex®).

La formation médicale

Nous ne disposons pas de données transparentes sur les interventions financières des firmes pharmaceutiques au niveau des universités. Il est cependant bien connu que, dans plusieurs services, certains « lits » et/ou certains assistants bénéficient d'un soutien financier industriel, que des journées scientifiques d'un service sont entièrement prises en charge financièrement par une ou des firme(s) pharmaceutique(s). Il est difficile de concevoir que cette subsidiation persiste si elle n'apporte pas un bénéfice en retour pour la ou les firme(s) qui investisse(nt).

L'implication des firmes lors de la formation médicale continue est transparente (stands publicitaires et présence de délégués lors des réunions) mais également beaucoup moins transparente. Le procès de la gabapentine a montré à quel point la stratégie était bien orchestrée, en sous-main souvent : choix de promoteurs locaux rémunérés, souvent leaders d'opinion, organisation de séances de formation médicale continue avec l'aide de tiers rémunérés, le tout sans déclaration des conflits d'intérêt.

Des solutions ?

Un exemple précis de tentative d'éviter, de modérer ou, si nécessaire, de gérer les conflits d'intérêt de l'ensemble du personnel d'une université, mais aussi ceux des étudiants, par rapport aux firmes commercialisant des produits en rapport avec la santé, nous vient de Californie, de l'Université Stanford (CHEVALIER 2007). Les directives sont clairement fixées dans cet établissement. Elles mentionnent, entre autres, qu'aucune forme de cadeau personnel ne peut être acceptée, dans toute circonstance. Des règles strictes sont précisées pour les activités formatives au niveau de la transparence des conflits d'intérêt, du choix des thèmes, du contenu des présentations. L'université prévoit également une formation pour les étudiants, résidents, stagiaires et personnel, sur les conflits d'intérêt.

Plus récemment, un consensus interuniversitaire étatsunien rappelle la nécessité de placer l'intérêt des patients avant celui des chercheurs, de leurs services ou celui de tiers. Ce consensus a établi une réglementation analysant les bénéfices et les risques d'un partenariat entre les mondes académique et industriel pharmaceutique (LO 2010).

Il est également indispensable d'instaurer une obligation d'enregistrement central de toute recherche. Cette possibilité existe actuellement (clinicaltrials.gov de l'US National Institute of Health), en dehors de toute obligation. Il faut aussi imposer une prépublication du protocole d'étude et, ensuite, exiger un contrôle, lors de la publication de la recherche, du respect du protocole initial.

Pour la formation professionnelle intra universitaire, une plus grande transparence et une minimisation des influences directes de la sponsorship est indispensable (voir ci-dessus). Pour la formation professionnelle continue, un financement correct, libéré de l'influence des firmes pharmaceutiques est indispensable, avec labellisation de ces activités de formation continue : toute affirmation doit être gratifiée d'un niveau de preuve dans la littérature, une approche Evidence-Based Medicine doit être garantie, une déclaration des conflits d'intérêt doit être imposée.

Références

- Als-Nielsen B, Che W, Gluud C, et al. Association of funding and conclusions in randomized drug trials. A reflection of treatment effect or adverse events? *JAMA* 2003;290(67):921-8
- Brennan TA, Rothman DJ, Blank L, et al. Health industry practices that create conflicts of interest: a policy proposal for academic medical centers. *JAMA* 2006;295:429-33.
- Chevalier P., van Driel M, De Meyere M au nom de la rédaction. Editorial. *Soleil de Californie sur les conflits d'intérêt* . *MinervaF* 2007 6(5):65
- Chevalier P, De Meyere M. Editorial. La formation médicale sans tain: la promotion de la gabapentine. *MinervaF* 2007;6(4):49
- Chevalier P. Editorial. Confiance et finances. *MinervaF* 2008 7(6):81-8
- Chevalier P. Editorial. Critères modifiant le jugement: du protocole à la publication. *MinervaF* 2010 (à paraître en mai 2010)
- Ewart R, Lausen H, Millian N. Undisclosed changes in outcomes in randomized controlled trials: an observational study. *Ann Fam Med* 2009;7:542-6
- Kelly R, Cohen L, Semple R, et al. Relationship between drug company funding and outcomes of clinical psychiatric research. *Psychological Medicine* 2006;36:1647-56.
- Lacasse JR, Leo J (2010) Ghostwriting at Elite Academic Medical Centers in the United States. *PLoS Med* 7(2): e1000230. doi:10.1371/journal.pmed.1000230
- Landefeld CS, Steinman MA. The Neurontin legacy – Marketing through misinformation and manipulation. *N Engl J Med* 2009;360:103-6.
- Lenzer J. Prominent celecoxib researcher admits fabricating data in 21 articles. *BMJ* 2009;338:b966.
- Lo B. Serving two masters – conflicts of interest in academic medicine. *N Engl J Med* 2010;362:669-71.

- Mathieu S. Comparison of registered and published primary outcomes in randomized controlled trials. *JAMA* 2009;302(9):977-84
- Ross JS, et al. Guest authorship and ghostwriting in publications related to rofecoxib: a case study of industry documents from rofecoxib litigation. *JAMA* 2008;299(15):1800-12
- Stanford University School of Medicine. Policy and guidelines for interactions between the Stanford University School of Medicine, the Stanford Hospital and Clinics, and Lucile Packard Children's Hospital with the pharmaceutical, biotech, medical device, and hospital and research equipment and supplies industries ("industry"). http://med.stanford.edu/coi/siip/documents/siip_policy_aug06.pdf
- Steinman MA, Bero LA, Chren MM et al. Narrative Review : the promotion of gabapentin : an analysis of internal industry documents. *Ann Intern Med* 2006;145:284-93
- Swaroop Vedula S, Bero L, Scherer RW, Dickersin K. Outcome reporting in industry-sponsored trials of gabapentin for off-label use. *N Engl J Med* 2009;361:1963-71
- Wazana A. Physicians and the pharmaceutical industry: is a gift ever just a gift? *JAMA* 2000;283:373-80
- Yank V, Rennie D, Bero LA. Financial ties and concordance between results and conclusions in meta-analyses: retrospective cohort study. *BMJ* 2007;335:1202-5.