



Conflits d'intérêts dans la recherche clinique

Prof. Samia Hurst
Institut Ethique, Histoire, Humanités (IEH2)
Faculté de médecine, UNIGE
Samia.hurst@unige.ch



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

FACULTÉ DE MÉDECINE

Les institutions permettent la confiance

Un inconnu vous aborde et vous dit:

«Si vous me donnez 1000.-, vous pouvez venir les reprendre quand vous voulez »

Le faites-vous?

Un inconnu derrière le guichet d'une banque vous dit:

«Si vous me donnez 1000.-, vous pouvez venir les reprendre quand vous voulez »

Le faites-vous?

Les institutions permettent la confiance

Un inconnu vous dit:

« Si vous prenez cette substance (non identifiable) tous les jours, vous vivrez plus longtemps. Il faut la prendre pour le reste de votre vie »

Le faites-vous?

Un inconnu en blouse blanche dans un hôpital vous dit:

« Si vous prenez cette substance (non identifiable) tous les jours, vous vivrez plus longtemps. Il faut la prendre pour le reste de votre vie »

Le faites-vous?

La confiance n'est pas aveugle

- Notre confiance a un contenu. Nous avons confiance *que* une personne ou un groupe va se comporter d'une certaine façon, poursuivre certains buts, de manière
 - Compétente
 - Honnête
 - Fiable

La confiance n'est pas aveugle

- Ne *pas* suivre ces buts, ne pas être compétent, honnête, et fiable, peut trahir la confiance.
- Ne pas en donner des signes tangibles peut conduire à la perte de la confiance, alors même que l'on continuerait par ailleurs de la mériter.
- Toute situation où suivre les buts d'une institution est plus difficile est dangereuse.

- Les conflits d'intérêts menacent les institutions en fragilisant les fondements de la confiance que ces institutions permettent.

Votre organisation

Pour quels buts vous fait-on confiance?

Vos partenaires

Pour quels buts leur fait-on confiance?

Ceci ne sera pas un sermon bien-pensant...

Les conflits d'intérêt existent aussi en bioéthique.

Des commissions d'éthique et des éthiciens ont été critiqués pour avoir accepté de l'argent de l'industrie pharmaceutique.

Une controverse est en cours pour savoir si la bioéthique devrait simplement refuser les financements liés à l'industrie pharmaceutique, ou non.

La controverse

« *On dîne entre amis* »

- Les liens entre l'industrie et la recherche sont mutuellement bénéfiques
- L'industrie et les médecins ont le même intérêt: le bien des malades
- Leurs capacités d'action sont complémentaires
- Ils sont donc des partenaires naturels

« *On ne dîne pas avec le diable* »

- Les intérêts de l'industrie ne sont identiques ni avec les intérêts des médecins, ni avec ceux des malades.
- Le poids financier de l'industrie en fait un partenaire puissant.
- Le résultat, c'est que les médecins et les patients sont manipulés pour servir les intérêts de l'industrie

Un cas d'espèce « extra-pharmaceutique »

- Mars 2001: le Prof. Rylander, associé à l'Institut de Médecine et Santé Publique à l'Université de Genève, est accusé de fraude scientifique.
 - Sa recherche jetait le doute sur la nocivité de la fumée passive
 - Durant des décennies, il avait été un consultant secrètement rémunéré par Philip Morris
- Après une procédure fort longue, on conclut:
 - Que le Prof. Rylander ne pouvait être considéré comme indépendant de l'industrie du tabac
 - Que son implication faisait partie d'une stratégie intentionnelle de la part de cette industrie pour jeter le doute sur la nocivité de la fumée passive
 - Que cela révélait que les intérêts de cette industrie étaient en contradiction avec ceux de la science médicale et de la santé publique
- En conclusion, l'Université de Genève interdit le financement de ses chercheurs par l'industrie du tabac.

<http://www.unige.ch/presse/communique/04-05/1029Rylander.html>

Cette stratégie est répandue

- La liste des institutions académiques interdisant le financement par l'argent du tabac inclut:
 - Harvard School of Public Health
 - Johns Hopkins University School of Medicine, and School of Public Health
 - MD Anderson Cancer Center
 - Australia National University
 - University of Sydney
 - London School of Hygiene and Public Health
 - ...

Deux critiques:

- « On ne devrait pas interdire l'argent du tabac »
 1. Toutes les branches de l'industrie dont les produits sont légaux doivent être traitées de la même manière
 2. La recherche doit rester un espace où toute la recherche peut se faire de manière impartiale
 3. Interdire l'argent du tabac est le premier pas sur une « pente glissante » qui mènera Dieu sait où, en tout cas à décourager des partenariats financiers qui sont nécessaires à la recherche
- «C'est insuffisant»
 1. Interdire l'argent du tabac est une mesure alibi qui élude la question bien plus importante de l'argent de l'industrie pharmaceutique.

Jones RN. Tobacco money and academic freedom. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172(7): 933-4

Glantz SA. Tobacco money at the University of California. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171(10): 1067-9.

Un cas d'espèce pharmaceutique

The story of Vioxx (rofecoxib; Merck Sharpe & Dohme, Whitehouse, NJ, USA)

So, with these data in 1999, and well before the publication of the VIGOR study results in the *New England Journal of Medicine* in November 2000, Vioxx was approved for widespread use by the United States Food and Drug Administration (FDA), allowing an aggressive and successful marketing campaign.^d Unfortunately, this is where the story goes sour. What was curiously ignored in the report of the VIGOR study was the fact that Vioxx carried a five-times(!) higher risk for myocardial infarction, which was explained by the authors at the time to be due to a potential cardioprotective effect of the comparator drug used in the study; namely, naproxen [5]. This farfetched pleonasm, which

was not based on any clinical or theoretical evidence whatsoever, apparently satisfied the FDA at the time, but was quickly rebutted by many authors once the VIGOR study results were published.^e Despite all this, it was only in April 2002 (or around 4 billion US dollars later), that the manufacturers were instructed by the FDA to include certain precautions about the cardiovascular risks of Vioxx in its package insert [6]. Why such delay occurred remains unclear.

Première question

*En tant que médecin, en tant que chercheur,
il est immoral d'avoir un conflit d'intérêt*

Etes-vous :

1. Tout à fait d'accord ?
2. Plutôt d'accord ?
3. Sans opinion ?
4. Plutôt pas d'accord ?
5. Pas du tout d'accord ?

Première question subsidiaire

Avez-vous un conflit d'intérêt concernant la question précédente ?

1.oui

2.non

« Un partenariat honorable »

- La controverse qui entoure les conflits d'intérêts peut se résumer en trois points
 - Quand y a-t-il conflit d'intérêt?
 - Un conflit d'intérêt est-il immoral toujours, parfois, jamais?
 - Comment gérer un conflit d'intérêt?

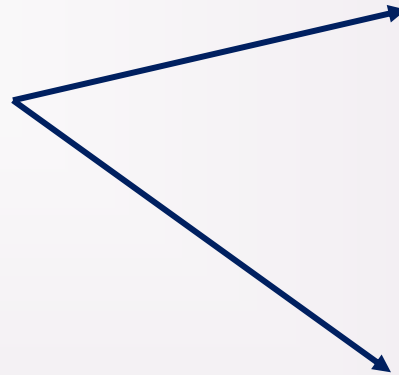
La réponse à chaque question détermine en partie la réponse à la suivante....

Un conflit d'intérêt, c'est quoi?

C'est une situation où, face à un choix, deux types d'intérêts tirent dans des directions différentes.

Ce n'est donc pas en soi immoral.

Ce qui est problématique, c'est le fait de ***privilégier un intérêt secondaire au dépend d'un intérêt primaire.***



Ex: Recherche médicale

Intérêts primaires:

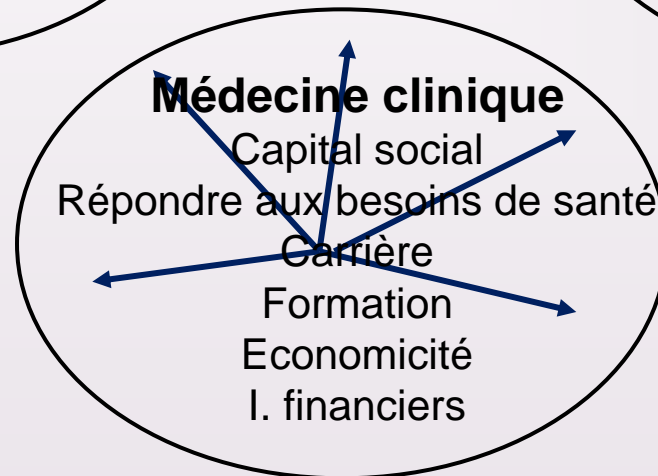
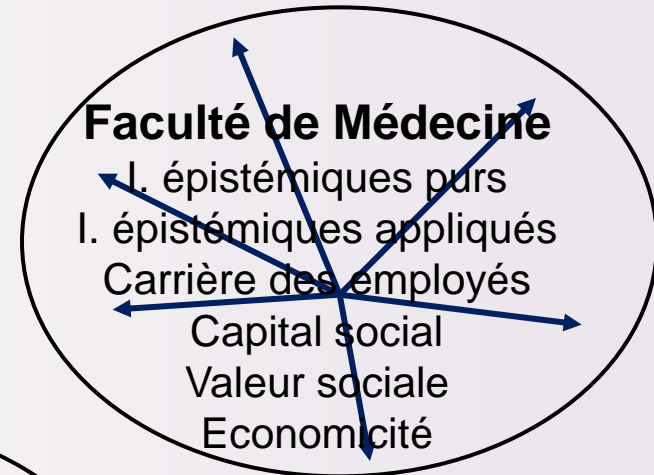
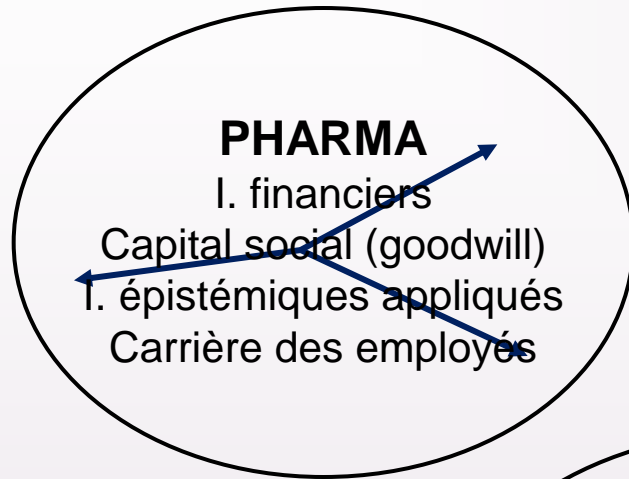
- Obtenir des connaissances généralisables sur la santé et la maladie
- Améliorer la santé publique

Intérêts secondaires:

- Maintenir les institutions de recherche
- Former des chercheurs
- Se tenir à jour
- Obtenir des fonds
- Faire une belle carrière
- Devenir célèbre...

Tout un système d'intérêts légitimes...

...

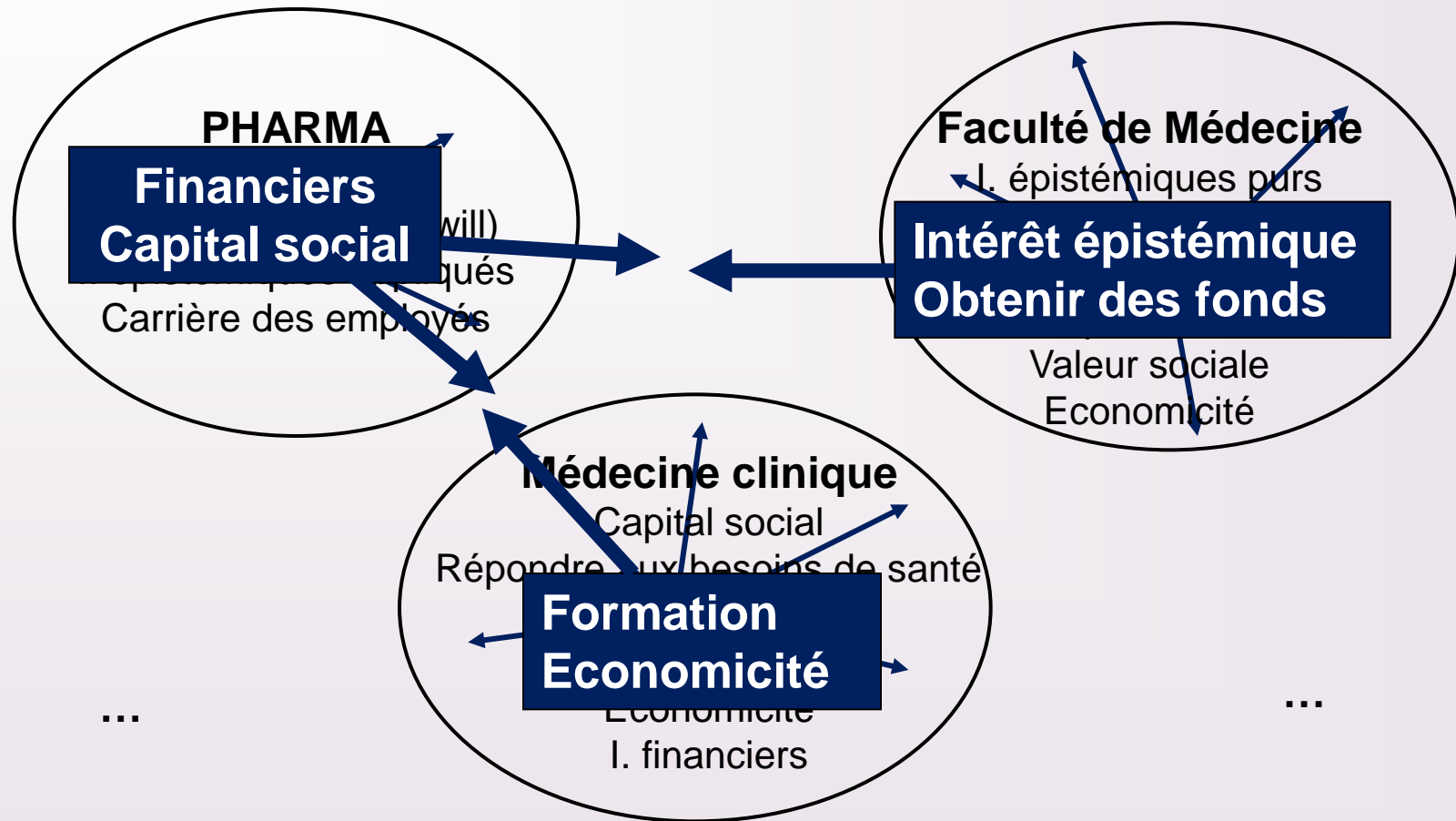


...

...

...mais quand on les «branche» ensemble?

...



En bref:

On « booste » des intérêts secondaires, *déjà présents* au risque de leur donner une *priorité indue*

Il ne s'agit donc pas de l'importation pure et simple des intérêts d'un acteur du système,

On n'a donc pas besoin d'exercer de contraintes explicites,

Mais rappelons-nous, un conflit d'intérêt est une *situation à risque* et non en soi une faute.

Céder à un conflit d'intérêt, ce n'est pas céder à un intérêt inavouable, mais *se tromper de priorité*

Comme il s'agit d'intérêts légitimes, être vertueux n'est pas nécessairement suffisant pour éviter de tomber dans le piège...

Un couple chimérique

Pour la médecins, deux types d'intérêt en présence
Le risque est de **donner la priorité aux enjeux financiers**, aux dépends de la qualité de la formation

Intérêts primaires:

- Améliorer les soins aux malades
- Se former et rester à jour
- Vendre des médicaments
- Améliorer les soins aux malades

Intérêts secondaires:

- Obtenir des fonds
- Avoir une formation abordable
- Garder une bonne image auprès des médecins

Pour l'industrie pharmaceutique, il y y aussi plusieurs intérêts!
Les enjeux financiers sont plus légitimement prioritaires pour l'industrie que pour l'hôpital.

Ceci en fait un partenaire à haut risque: **sa priorité ne doit justement pas être la nôtre!**

Alors, comment rester indépendants?

Des partenaires chimériques?...

"Finance is more powerful than industry when both are independent, but the interests of industry more nearly coincide with those of the community than do the interests of finance."

« *La finance est plus puissante que l'industrie lorsque toutes deux sont indépendantes, mais les intérêts de l'industrie coïncident de plus près avec ceux de la communauté que les intérêts de la finance* »

Bertrand Russell, *In Praise of Idleness* (1932)

- Fin du 20^e siècle, montée en puissance de la culture de la finance.
- Dans cette culture, être un entrepreneur sous-entend une rationalité « *product-blind* » : faire et vendre des antibiotiques, du chocolat, des meubles, des armes, du tabac, c'est le même art.

Des partenaires chimériques?...

- Dans ce contexte
 - L'industrie a son propre conflit d'intérêt entre ses intérêts primaires.
 - Trouver et protéger des intérêts convergents avec la médecine nécessite des règles plus strictes.

Deuxième question

Dans mes décisions cliniques, il m'arrive d'être influencé par les cadeaux ou le soutien financier reçus de l'industrie pharmaceutique.

1.oui

2.non

Troisième question

Dans leurs décisions cliniques, il arrive à mes collègues d'être influencés par les cadeaux ou le soutien financier reçus de l'industrie pharmaceutique.

1.oui

2.non

Ingrédients de la controverse

Les hôpitaux mettent plus souvent à leur pharmacopée les médicaments des sociétés qui sponsorisent la participation à des conférences

Orlowi JP, Chest 1992;102:270-3

Les médecins prescrivent davantage un médicament récemment présenté par un représentant pharmaceutique

Spingarn RW, Acad Med 1996;71:86-8

Bref, nous sommes influençables...

Ces effets persistent même si les médecins oublient le nom du sponsor

Spingarn RW, Acad Med 1996;71:86-8

Recevoir un cadeau est corrélé avec la croyance que nous ne sommes *pas* influençables!

Wazana A, JAMA 2000;283:373-80

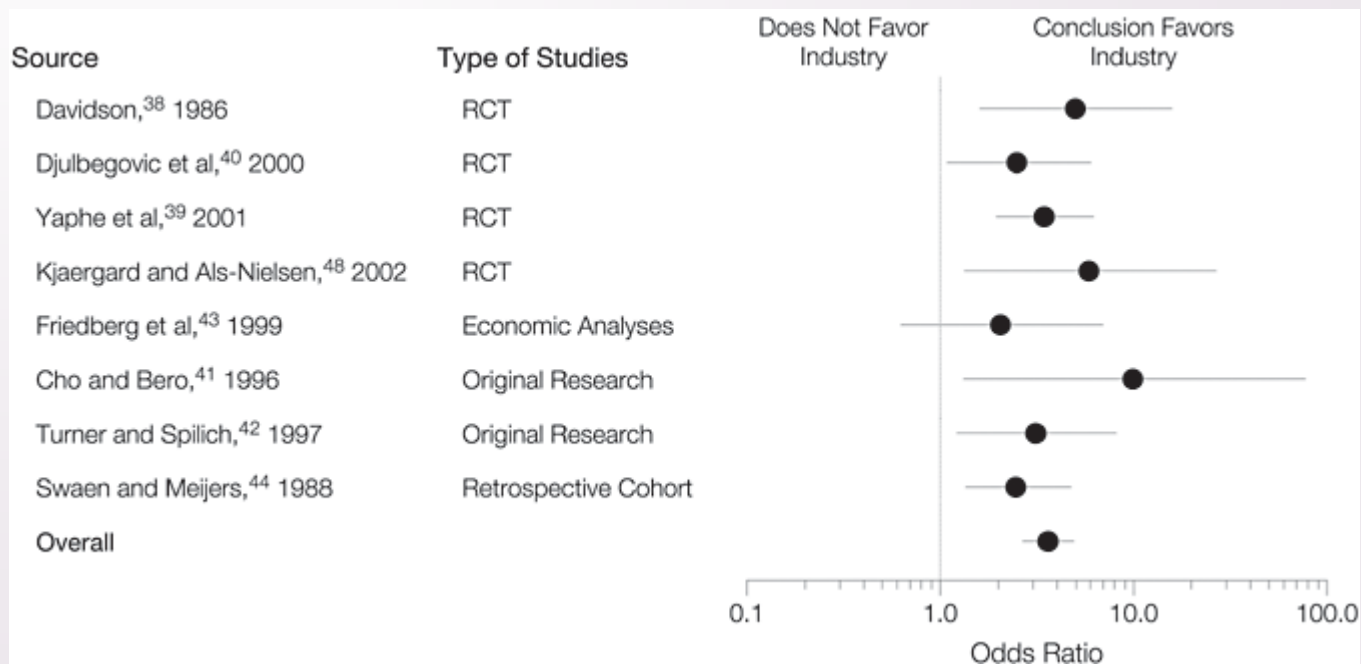
« L'influence, c'est les autres ! »: dans une étude, 61% des médecins pensaient être à l'abri de l'influence, mais seulement 16% pensaient que leurs collègues l'étaient également.

Steinman M, Am J Med 2001;110(7):551-7

...et en déni!

Pour en savoir plus: Blumenthal D, NEJM 2004;351:1885-90

Ingrédients de la controverse

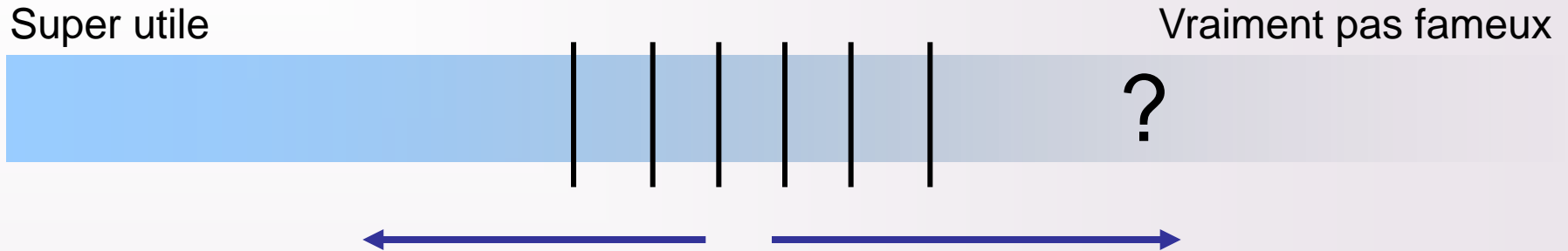


Bekelman et al. *JAMA* 2003; 289:454-465.

Sauvegarder l'indépendance

- Les déclarations n'éliminent pas un conflit d'intérêt, et sont peu utiles pour juger de son impact
 - On risque de sous-estimer les biais
 - Ou de les surestimer!
- L'indépendance, ça ne dépend pas de la taille du cadeau
 - Recevoir quelque chose est un appel fort à la réciprocité, indépendamment de la valeur reçue
- Ce n'est pas affaire de vertu personnelle
 - Nous sommes susceptibles à toutes sortes de biais dans ce genre de jugement

Dans les seuils flous



Qu'est-ce qui représente: un résultat cliniquement pertinent, des données décisives, une bonne question de recherche, un traitement indiqué?

Un conflit d'intérêt peut changer notre seuil

Parfois, la neutralité mérite un regard extérieur à certains moments-clef

Sauvegarder l'indépendance

- La raison pour laquelle il est important de mettre en place des règles pour protéger cette indépendance n'est pas que nous soupçonnons nos collègues de manquer de fibre morale
- Une réglementation doit servir à
 - Protéger l'espace décisionnel dans lesquels ont lieu les jugements professionnels,
 - Protéger les bases de la confiance.

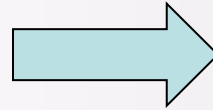
C'est donc dans l'intérêt des deux partenaires du 'couple chimérique'...

Vers une solution

Un conflit d'intérêt est une situation où le risque de résultat éthiquement problématique est augmenté, mais n'est pas en soi une faute morale.

On accepte ce risque dans la mesure où il fait partie intrinsèque de partenariats à **convergence d'intérêt partielle**

Le risque est réel, car le chevauchement est incomplet



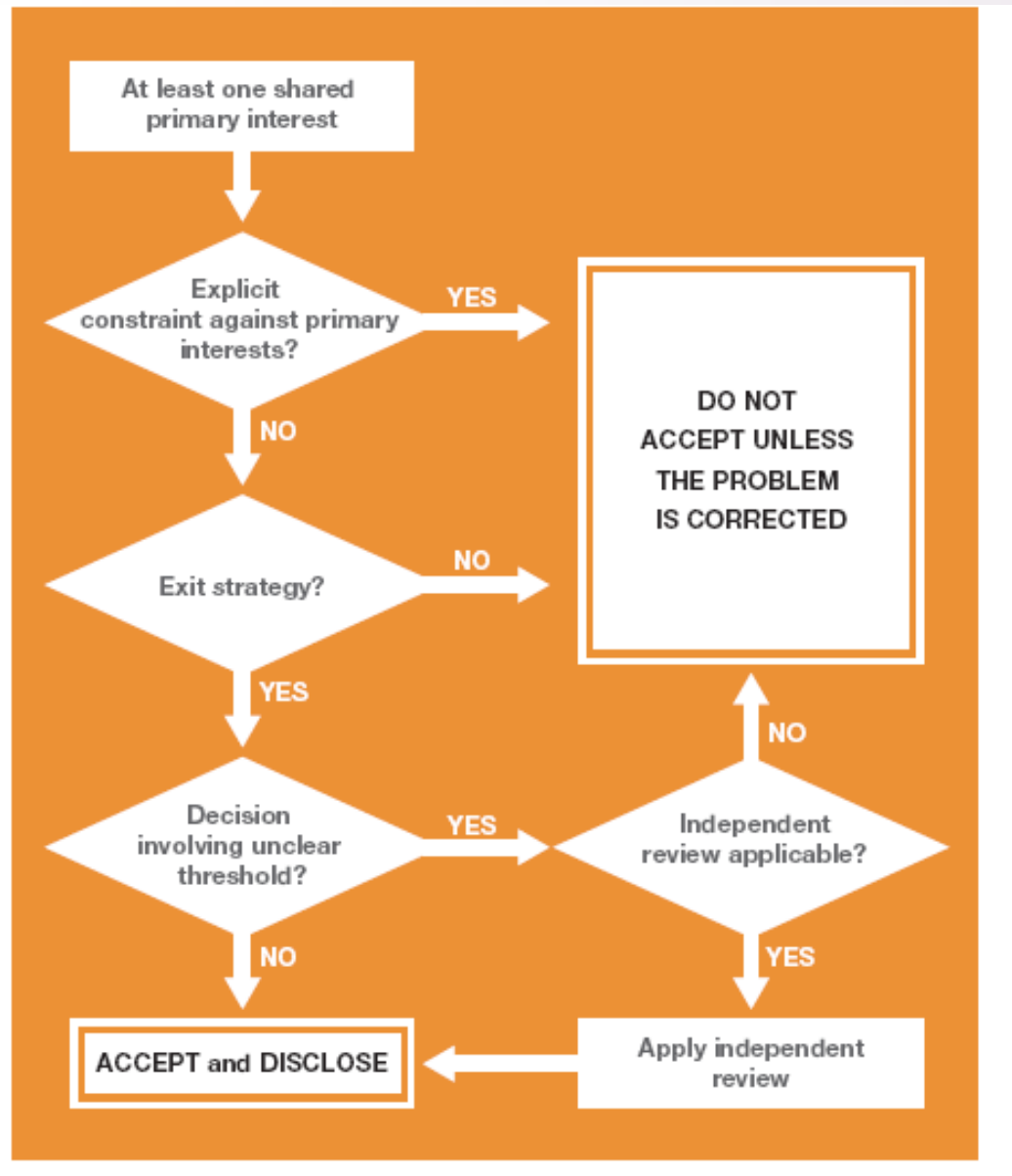
La justification de ce risque est fondée dans l'utilité des partenariats pour les buts convergents.

Prendre ce risque devrait être justifié par une **part de convergence** dans les intérêts primaires des partenaires.

La liberté de peser ses objectifs **comme si le conflit d'intérêt n'existait pas** doit être protégé par des règles

Un conflit d'intérêt est acceptable si

- 1) Le partenariat est basé sur une convergence d'intérêts primaires***
- 2) La régulation des divergences est possible***



**Des règles réalistes
doivent être adaptées
au contexte...
Et le vôtre?**

Financement de l'industrie du tabac pour la recherche sur la fumée passive

1) Pas de convergence d'intérêts primaires

1) Evaluation des convergences

2) Evaluation des divergences et régulation nécessaire

3) Evaluation de l'applicabilité

4) Déclaration, y compris des étapes 1-3



...et d'ailleurs, cette industrie a eu des stratégies d'attaques ciblées de la science qui montrait le caractère nocif de son produit...

Financement d'un essai clinique par l'industrie pharmaceutique

1) Souvent, oui: connaître l'efficacité et les risques d'un nouveau traitement

2) Identifiable

3) Cela va dépendre, mais au moins parfois, oui

4) A la publication

1) Evaluation des convergences

2) Evaluation des divergences et régulation nécessaire

3) Evaluation de l'applicabilité

4) Déclaration, y compris des étapes 1-3

...par ailleurs, cette industrie n'a pas d'intérêt objectif à s'opposer à la démarche scientifique, tant que c'est largement sur elle que repose la crédibilité de ses produits...

Financement de représentants auprès des médecins par l'industrie pharmaceutique

1) Si le but est le marketing, non

1) Si le but est d'améliorer la qualité des soins, oui

2) Identifiable



3) Inapplicable: seuil flou, et contrôle impraticable



1) Evaluation des convergences

2) Evaluation des divergences et régulation nécessaire

3) Evaluation de l'applicabilité

4) Déclaration, y compris des étapes 1-3

Financement de la formation continue par l'industrie pharmaceutique

1) Evaluation des convergences

1) Souvent, oui: garder les connaissances des médecins à jour sur les innovations

2) Evaluation des divergences et régulation nécessaire

2) Identifiables: multi-sponsoring, indépendance éditoriale, etc

3) Evaluation de l'applicabilité

3) Ca va dépendre!

4) Déclaration, y compris des étapes 1-3

4) Oui, lors de l'activité de formation

Conclusion 1

- Pour avoir un conflit d'intérêt, il n'y a pas besoin d'adhérer à des intérêts d'autrui.
- Un conflit d'intérêt n'est pas en soi immoral, c'est une situation à risque.
 - Parfois ce risque peut être éloigné, mais pas toujours
- Eloigner ce risque nécessite de pouvoir garder ses priorités dans l'ordre.
 - Ce qui nécessite à son tour une approche systématique
- Sinon,



Mais le problème est plus large

- L'industrie joue un rôle crucial dans la formation continue médicale.

Mais encore...

- Les carrières hospitalo-universitaires sont souvent dépendantes de relations « constructives » avec l'industrie, surtout dans les disciplines où l'essentiel de la recherche consiste à mettre en œuvre les protocoles médicamenteux de celle-ci.
- L'industrie finance en partie la « visibilité académique » des cliniciens (financement de la recherche, mais aussi de colloques, congrès, sociétés professionnelles etc.).
- L'industrie influence de façon plus ou moins décisive la logique même de l'innovation thérapeutique, depuis la sélection des voies de recherches jugées « prometteuses » jusqu'aux pratiques de prescription.

Conclusion 2

- Le fond du problème, c'est que les ***intérêts épistémiques*** de l'industrie pharmaceutique ne coïncident que très partiellement avec les ***intérêts épistémiques*** de la science médicale et de la santé publique.
 - Il y a même des raisons de penser qu'ils divergent de plus en plus souvent.
- Alors, faut-il:
 - Appeler l'industrie à plus de responsabilité sociale?
 - Financer d'autres voies de recherche?
 - Modifier les structures incitatives?
 - Autre chose?
- Ce débat, non seulement éthique mais éminemment politique, ne fait que commencer.