

Liens d'intérêts et publications : bilan de 20 ans d'observations en médecine

Hervé Maisonneuve

Mots-clés: Conflits d'intérêts, déclaration de liens d'intérêts, revues médicales

Keywords: Conflicts of interests, disclosure, medical journals

Résumé: Pour réguler éventuellement les liens et conflits d'intérêts, plusieurs conceptions cohabitent, voire s'opposent. Ces courants de pensée évoluent et des organisations varient quant à leur politique concernant les conflits d'intérêts. Trois stratégies existent : la chasse aux sorcières, la transparence, la tolérance. Mais sur le site PubMed, il y avait 850 références en 2005, 15 100 en 2010, 36 500 en 2015 et 217 000 en 2020. Il y avait 1 100 000 occurrences en mai 2022 sur cette seule base documentaire orientée vers la biomédecine. Les articles de recherche de qualité sont noyés par les éditoriaux, commentaires, opinions et revues de la littérature. Il serait nécessaire d'avoir plus de données probantes dans chacun des domaines scientifiques qui analysent les *conflits d'intérêts*. Dans le domaine de la santé, les flux d'argent sont parfois élevés. Les revues scientifiques et les institutions publiques ne précisent pas les variations et nuances des concepts : déclaration publique d'intérêts, liens d'intérêts, conflits d'intérêts, liens ou conflits financiers, liens ou conflits non-financiers, intérêts divergents, divulgations, relations et activités. Les chercheurs appellent à davantage de recherche et de réglementation dans l'intérêt des citoyens et de la confiance dans le système de santé.

Abstract: In order to regulate possible links and conflicts of interest, several conceptions coexist, or even oppose each other. These currents of thought are evolving and organizations vary in their policies concerning conflicts of interest. Three strategies exist: witch-hunting, transparency and tolerance. But on the PubMed website, there were 850 references in 2005, 15,100 in 2010, 36,500 in 2015 and 217,000 in 2020. There were 1,100,000 hits in May 2022 on this biomedicine-oriented literature base alone. Quality research articles are drowned out by editorials, commentaries, opinions, and literature reviews. More evidence is needed in each of the scientific areas that analyze *conflict of interest*. Scientific journals and public institutions use names without specifying the variations and nuances of the concepts: public declaration of interest, links of interest, conflicts of interest, financial links or conflicts; non-financial links or conflicts, competing interests, disclosure, relationships and activities. Researchers call for more research and regulation in the interest of citizens and of confidence in the health system.

Publié dans *Actes du 2ème Colloque IRAFPA*, 2022, 117-126

<https://doi.org/10.56240/cmb9911>

Tout droit de reproduction réservé

Introduction

Depuis les années 1990, je m'intéresse aux problématiques des liens et conflits d'intérêts dans le domaine biomédical, à travers les publications. Depuis 2009, j'édite un blog sur les revues et l'intégrité scientifique. Je me suis demandé quelles étaient les principales évolutions que j'avais observées, soit en termes de concepts, soit en fonction des domaines de recherche, soit dans la prise de conscience des acteurs de la recherche. J'ai repris les billets de mon blog, les articles et livres de ma bibliothèque.

Les méconduites ont d'abord été décrites par le prisme des dysfonctionnements observés par des revues scientifiques et assez peu par les Universités et Institutions de recherche. Ces méconduites sont classées en fraude (fabrication et falsification de données, plagiat) et pratiques douteuses ou discutables en recherche. Parmi les pratiques douteuses, les questions de qualité d'auteur et les conflits d'intérêts sont les plus discutées. J'ai observé la perception des liens d'intérêts surtout dans la communauté biomédicale, et je retiens 5 thèmes.

Le dilemme actuel en matière de gestion du conflit d'intérêt : chasse aux sorcières, transparence ou tolérance

Pour réguler éventuellement les liens et conflits d'intérêts, plusieurs conceptions cohabitent, voire s'opposent. Ces courants de pensée évoluent et des organisations varient quant à leur politique concernant les conflits d'intérêts. Pendant une période, des chercheurs ayant des liens d'intérêts peuvent être exclus, puis un changement de stratégie peut permettre de les accepter. Les stratégies évoluent.

Trois courants de pensée existent :

- ❖ La chasse aux sorcières consiste à exclure les experts ayant des conflits d'intérêts. Pour des revues prestigieuses (le BMJ par exemple), ces experts peuvent ne jamais être sollicités pour écrire des articles de formation, des éditoriaux, voire des revues de littérature. Pour des agences et sociétés savantes, ils ne peuvent pas siéger dans des groupes d'experts qui rédigent des recommandations de pratique.
- ❖ La transparence consiste à demander aux auteurs, aux experts de remplir des formulaires de plusieurs pages avec toutes les informations concernant leurs activités et relations. Ces formulaires sont sous forme d'une déclaration libre, parfois accessibles sur des sites internet. Les déclarations ne sont pas contrôlées par les revues ou institutions, et il est connu que les sous-déclarations sont fréquentes.

- ❖ La tolérance considère que les conflits non-financiers ne sont pas évitables, donc qu'il est inutile de les déclarer. Les conflits d'intérêts sont un mythe qui met en péril l'innovation, et ils révèlent un mouvement anti-industrie (Stossel, T.P. 2015). Les liens financiers peuvent être déclarés, mais laissés à l'appréciation du chercheur qui ne déclare que les liens en relation directe avec le travail présenté. Il est inutile de tout déclarer. Des positions diverses ont été exprimées, du type : ‘avoir beaucoup de liens d'intérêts favorise l'indépendance du chercheur’ ou ‘un chercheur sans liens d'intérêts est un chercheur sans intérêt’. (Nipp, R., D. & Moy, B. 2016)

Une brève histoire du conflit d'intérêts : une recherche insuffisante

Les publications sur le thème ‘Conflict of interest’ ont augmenté en biomédecine depuis les années 2015. Sur le site PubMed, il y avait 850 références en 2005, 15 100 en 2010, 36 500 en 2015 et 217 000 en 2020. Il y avait 1 100 000 occurrences en mai 2022 sur cette seule base documentaire orientée vers la biomédecine. Les publications sont nombreuses dans ce domaine, mais les articles de recherche de qualité sont noyés par les éditoriaux, commentaires, opinions et revues de la littérature. Il serait nécessaire d'avoir plus de données probantes dans chacun des domaines scientifiques qui analysent les conflits d'intérêts.

Les conflits d'intérêts sont analysés très différemment selon les domaines de recherche. Tous les chercheurs ont analysé un socle commun (définitions, gestion) avec des visions propres à chaque communauté scientifique. Pour certains, l'argent est primordial car il est possible de valoriser, de classer les liens voire d'éviter certains comportements. Les liens non financiers, impossible à gérer ou éviter, auraient moins d'importance que les liens financiers. En médecine, les conflits d'intérêts sont largement étudiés que ce soit pour les publications scientifiques, la formation médicale, la rédaction de recommandations de pratique, et la pratique clinique (Lo, B. & Field, M.J. 2009). La plupart des définitions reprennent les concepts décrits dans la Bible, à savoir que ‘nul ne peut servir deux maîtres’ en expliquant qu'une décision est difficile quand deux intérêts s'opposent.

Les chercheurs du domaine biomédical ont été les premiers à décrire les liens entre institutions publiques et industries privées dans le domaine des produits de santé, de l'agroalimentaire, du tabac. Le premier livre que j'ai acheté a été publié en 1992 (Porter, R., J. & Malone, T., E. 1992). Ce livre montre la naissance des concepts, avec les collaborations entre institutions et secteur privé de la recherche dans les années 1970/1980s. Les moteurs de la recherche étaient la curiosité,

l'altruisme, la gloire, et l'argent n'était pas prépondérant. Les institutions, plus que les chercheurs, étaient en première ligne.

Progressivement, les rédacteurs de revues biomédicales ont voulu apporter de la transparence. Ils ont lentement ajouté dans leurs instructions aux auteurs des exigences concernant les liens d'intérêts. Des controverses ont existé entre ceux qui demandent ces déclarations pour tous les articles et ceux qui les exigent essentiellement pour les articles de recherche. Des revues médicales refusent des contributions de type éditoriaux, revues de littérature, et commentaires lorsque les auteurs ont des liens d'intérêts. Sur des échantillons importants de revues médicales à haut facteur d'impact, il a été estimé qu'en 1997, il y avait 16 % des revues demandant aux auteurs de déclarer les conflits d'intérêts, et qu'en 2008, 89 % des revues avaient cette exigence (Blum, J.A. et al. 2009). Bien que demandés dans les instructions aux auteurs, des revues ne mentionnent pas les liens d'intérêts pour tous les articles : si des auteurs 'oublient', certaines revues n'exigent rien, car c'est un travail administratif jugé inutile.

Les juristes et administrations ont tendance à discuter les régulations et les aspects moraux des liens d'intérêts, parfois en les comparants entre pays (Rodwin, M. 1993 & 2011). Les conflits d'intérêts font référence à la confiance, à la loyauté. Ils s'intéressent à l'introduction et à l'interprétation des conflits d'intérêts dans les lois et textes réglementaires, ainsi qu'aux éventuelles sanctions. Ils décrivent les conséquences des conflits d'intérêts dans les scandales sanitaires. Pourchasser les chercheurs responsables n'est pas suffisant car il faut revoir les relations entre institutions publiques et privées. Les états veulent intervenir pour réguler ces liens d'intérêts, par exemple en créant des bases administratives avec tous les contrats entre industries et professionnels de santé. Les liens d'intérêts ont des conséquences économiques majeures, et certains posent la question : 'Faut-il financer toute la recherche sur fonds publics ?'.

Les économistes estiment que les articles donnent une valeur marchande aux chercheurs (Moosa, I.A. 2018). Un chercheur qui publie acquiert une valeur sur le marché du travail et obtient plus facilement des allocations de ressources. Comme leurs collègues des autres sciences, ils insistent sur les dérives du modèle 'Publish or Perish'. Ce sont les conséquences d'un néo-libéralisme et de la mondialisation qui ont traité l'enseignement supérieur comme un bien privé. Les chercheurs se sont éloignés de l'enseignement et d'autres activités pour se concentrer sur le volume de leurs publications en diminuant leur qualité.

Les chercheurs en sciences sociales s'interrogent sur les conséquences pour la société, les institutions, et sur les méthodes pour prévenir ces dérives (Hauray. B., et al. 2022). Ils constatent que dans certaines revues médicales prestigieuses plus de 75 % des articles sont signés par des auteurs ayant des liens d'intérêts et que cela a

un impact majeur sur la diffusion des connaissances. Ils décrivent les conséquences sur la société des dérives de prescriptions médicamenteuses en relation avec les manipulations des experts (antidépresseurs, antirhumatismaux, antidiabétiques par exemple). Les concepts de fabrication de l'ignorance et de création du doute qualifient ces publications destinées à servir les intérêts des industries aux dépens des intérêts de la science et des citoyens. Des industries financent des chercheurs et/ou des institutions opaques pour conduire des recherches orientées vers des thèses parfois obscures.

Les conflits d'intérêts sont analysés très différemment selon les orientations des chercheurs. Pour certains, l'argent est primordial car il est possible de valoriser, de classer les liens voire d'éviter certains comportements. Les liens non financiers, impossible à contrôler et éviter auraient moins d'importance que les liens financiers.

Bureaucratisation croissante du processus : quelle taxonomie choisir ?

Il n'existe pas une taxonomie commune à tous les acteurs, et à tous les domaines de la science. Les revues scientifiques et les institutions publiques utilisent des appellations sans préciser les variations et nuances des concepts : déclaration publique d'intérêts, liens d'intérêts, conflits d'intérêts, liens ou conflits financiers ; liens ou conflits non-financiers, *competing interests, disclosure, relations et activités*.

La temporalité des liens à déclarer varie : faut-il considérer seulement les liens des 3 ou 5 dernières années, voire plus ? Doit-on déclarer seulement les liens en relation avec la recherche ou tous les liens potentiels ? Doit-on déclarer les liens des conjoints et enfants ? Il y a même des confusions, certains distinguant clairement liens et conflits d'intérêts, d'autres assimilant ces deux concepts. Comment interpréter des formules comme : 'les auteurs n'ont pas transmis de déclaration' ou 'les auteurs n'ont pas de liens pour ce travail' ?

C'est le rédacteur en chef du New England Journal of Medicine qui en 1984 a annoncé dans un éditorial la mise en place d'une politique de déclaration des liens d'intérêts (Relman, A.S., 1984). Le JAMA en a fait de même l'année suivante. En 2002, le New England Journal of Medicine a assoupli ses règles (Drazen, J. 2002). C'est en 2006 que le JAMA a exigé que les auteurs signent une déclaration de liens d'intérêts et que ces liens soient déclarés en fin d'article (Blum, J.A., et al. 2009). Il s'agissait essentiellement des liens financiers. C'est en 2018 que des revues du groupe Nature ont augmenté leurs exigences en demandant une déclaration des liens non-financiers (Anonymous, 2018). Le groupe ICMJE a revu ses recommandations et ses formulaires de déclaration en 2019. Les termes 'relations et

activités financières et non-financières' ont remplacé le terme conflit d'intérêt dans les formulaires de déclaration (ICMJE, 2021).

C'est au lecteur de juger s'il existe ou non un conflit d'intérêt. Le lecteur a l'information sur les liens et il doit évaluer s'il y a un conflit d'intérêts et juger l'article en conséquence. Cela demande un esprit critique. Il existe quelques données sur la perception des lecteurs. Une déclaration de liens, quels qu'ils soient, diminue la confiance du lecteur (Kesselheim, A. S., et al. 2012).

Les conflits d'intérêts au sein des revues biomédicales : un danger pour la santé

Le livre de l'ancien rédacteur du *British Medical Journal*, Richard Smith, présente une opinion tranchée expliquant que les revues prestigieuses biomédicales sont le bras armé des industries pharmaceutiques (Smith, R. 2006). Il rejoignait les positions des rédacteurs du *New England Journal of Medicine*, en particulier A Relman et M Angel, qui ont dû se battre en expliquant que la médecine était à vendre, et qui ont perdu leurs postes de rédacteurs (Steinbrook, R., et al. 2015). Les conflits sont importants au sein des revues, en particulier pour quelques revues prestigieuses dont les revenus faramineux dépendent des publicités pharmaceutiques et de la vente des tirés à part (droit de reproduire des articles publiés et vendus aux industries pour être remis aux médecins prescripteurs). Les prix de marché des tirés à part vendus par des revues prestigieuses aux industries pharmaceutiques ne sont pas publics. Des échanges d'experts sur les réseaux sociaux estiment que le prix moyen est un million de dollars.

Les cas de méconduites sont nombreux, et souvent découverts suite à des informations divulguées par un lanceur d'alerte. Les sommes cachées sont importantes en médecine. Certains cas sont à l'origine de corrections par les revues, mais rarement de rétractation d'articles. Les liens entre leaders d'opinions, membres de la gouvernance de sociétés savantes et l'industrie sont très fréquents (Moynihan, R., et al. 2020). Je cite deux cas, mais ils sont loin d'être isolés. Ils montrent que les revues publient ce qui est déclaré par les auteurs sans contrôler la validité des déclarations.

Dans le cas de la revue *Journal of Spinal Disorders & Techniques*, le rédacteur en chef était un chirurgien orthopédique spécialisé dans les prothèses de la colonne vertébrale (Faubert, J. 2009). Il a été montré que sa revue avait beaucoup publié d'articles sur des recherches financées par un industriel (70 articles favorables dans 56 numéros de la revue entre 2002 et 2009). Ce rédacteur en chef aurait reçu 20 millions de dollars de l'industriel fabricant ces prothèses. Aucun lien d'intérêt n'a

été déclaré par la revue, ou son rédacteur en chef. Quelle est la fréquence de ces comportements ? Combien de rédacteurs en chef sont acquis à des courants de pensée, avec ou sans enjeux financiers ?

La crise COVID-19 a permis d'obtenir des données probantes sur un phénomène mal décrit. Il n'existe pas de données sur les pratiques de revues qui acceptaient de préférence des articles de certains auteurs, indépendamment de leur intérêt ou qualité. (Locher, C., et al. 2021). Des comités de rédaction et rédacteurs en chef acceptent facilement leurs articles et ceux de collègues amis.

Épisodiquement, des chercheurs attirent l'attention sur la nécessité de déclarer les liens d'intérêts des rédacteurs en chef, des membres des comités de rédaction, voire des relecteurs (Dal-Ré, R., et al. 2020). Les liens d'intérêts des rédacteurs et membres des comités de rédaction devraient être accessibles sur les sites internet des revues, et ils le sont rarement. Les liens des relecteurs devraient être au minimum déclarés aux rédacteurs en chef des revues.

Des revues n'ont pas de politique explicite détaillée dans leurs instructions aux auteurs en ce qui concerne les déclarations de liens d'intérêts. La plupart n'ont pas de précisions quant à la protection des lanceurs d'alerte, et des chercheurs accusés de méconduites.

Une cartographie montre un monde ni régulé ni transparent

En 2021, des chercheurs ont réalisé une étude de portée (scoping review) montrant l'existence d'un réseau important concernant les liens entre les industries des produits de santé et toutes les parties de l'écosystème de la santé (Chimonas, S., et al. 2021). Ils ont analysé 538 articles provenant de 37 pays. Malgré le nombre de publications, toutes les relations potentielles n'ont pas été suffisamment décrites. Par exemple, il existe beaucoup de réflexions sur les comportements des professionnels de santé, et moins sur les administrations, les gouvernements.

Des questionnements existent : est-ce que les liens d'intérêts les plus étudiés seraient ceux des recherches qui donnent lieu à communication par des revues ? Est-ce que les liens lors de la formation orale dans les universités sont déclarés et gérés ? Est-ce que les liens des groupes d'experts sélectionnant les produits achetés par un établissement de santé sont plus ou moins importants, et mieux contrôlés que les liens des auteurs d'une publication ? Nous n'avons pas évoqué les conflits d'intérêts lors de la pratique clinique qui ont été bien étudiés (par exemple prescription excessive d'examens biologiques ou radiologiques à réaliser par le cabinet d'un conjoint ou enfant ayant un nom différent).

Des bases de données où les industries déclarent tous les flux financiers avec des chercheurs et des équipes de recherches (honoraires, contrats de collaborations, frais de déplacement et d'hospitalité) existent dans quelques pays. Elles permettent de comparer les informations de ces bases avec les liens déclarés lors des recherches. D'autres proposent que soient créées des bases nationales contenant toutes les déclarations actualisées des liens d'intérêts des chercheurs (Lichter, A.S., & McKinney R. 2012).

En constatant un réseau de liens insuffisamment régulé, peu contrôlé, voire opaque, ces auteurs appellent à plus de recherche, plus de régulation dans l'intérêt des citoyens et de la confiance dans le système de santé.

Conclusion

Les conflits d'intérêts existeront toujours, et nous avons heureusement tous des liens d'intérêts. Quitte à vous surprendre, je préfère la tolérance, option que j'avais tendance à rejeter il y a quelques années, et je m'applique la transparence.

- ❖ La chasse aux sorcières écarte et amène à se priver d'experts compétents que l'industrie a repérés pour leur compétence. Leur connaissance de tous les secteurs de la recherche est un atout dans leur réflexion, s'ils savent gérer équitablement les diverses opinions et choisir de manière avisée. Certains experts sont effectivement intelligents et séducteurs : faut-il s'en priver ? Exclure est une politique qui a montré ses travers lors de la prohibition (McCarthyisme) aux Etats-Unis. Un exemple médical : est-ce qu'un homme circoncis peut écrire un manuscrit sur la circoncision ? La stratégie de la chasse aux sorcières demande à l'exclure, mais n'est-il pas qualifié pour écrire ce manuscrit ?
- ❖ La transparence est une bureaucratie que j'ai toujours défendue, mais j'en ai souvent souffert dans ma carrière. Des revenus de la société dont je suis gérant ont été discutés par des complotistes. Cela m'a valu beaucoup d'ennuis sur les réseaux sociaux et se défendre n'aurait comme résultat qu'augmenter les soupçons et la défiance. La transparence a des limites : quel que soit le lien déclaré, y compris un lien public, la suspicion existe.
- ❖ La tolérance, avec ses risques, me semble une position raisonnable. Nous devons faire confiance à l'homme car la plupart des chercheurs sont honnêtes. Les chercheurs déviants semblent minoritaires. Nous avons tous des valeurs d'altruisme, d'intégrité, d'honnêteté qui ne doivent pas systématiquement être mises en doute. La tolérance a pour avantage de ne

pas augmenter une paperasserie administrative consommatrice de temps et de ressources. Elle demande un esprit critique pour interpréter des faits.

Vous m'autoriseriez à changer d'avis à l'avenir, car j'aurais aimé choisir le mélange impossible des 3 stratégies. Quelle ambiguïté : j'aime la tolérance, pas la chasse aux sorcières, et je suis transparent.

Bibliographie

Anonymous (2018). Outside interests. Nature research journals will ask authors to declare non-financial conflicts. Nature 554, pp 6.

Blum, J.A., Freeman, K., Dart, R.C. & Cooper, R.J. (2009). Requirements and definitions in conflict of interest policies of medical journals. JAMA 302(20):2230-2234.

Chimonas, S., Mamoor, M., Zimbalist, S.A., Barrow, B., Bach, P.B., & Korenstein, D. (2021). Mapping conflict of interests: scoping review. BMJ 375:e066576.

Dal-Ré, R., Bouter, L.M., Moher, D. & Marusic, A. (2020). Commercial influence in health: from transparency to independence. Mandatory disclosure of financial interests of journals and editors. 370:m2872.

Drazen, J.F. & Curfman, G.D. (2002). Financial associations of authors. N Engl J Med 346(24):1901-1902.

Fauber, J. (2009). Journal editor gets royalties as articles favor devices. Milwaukee Journal Sentinel
<https://archive.jsonline.com/watchdog/watchdogreports/80036277.html/>

Hauray, B., Boullier, H., Gaudillière J.P., & Michel, H. Editors (2022) Conflict of interest and medicine. Knowledge, practices, and mobilizations. Routledge, Oxon UK pp 251.

ICMJE International Committee of Medical Journal Editors. (2021). Recommendations for the conduct, reporting, editing, and publication of scholarly work in medical journals. <https://www.icmje.org/recommendations/>

Kesselheim, A.S., Robertson, C.T., Myers, J.A., Rose, S.L., Gillet, V., Ross, K.M., Glynn, R.J., Joffe, S., & Avorn, J. (2012). A randomized study of how physicians interpret research funding disclosures. NEJM 367(12), 1119-1127.

Lichter A., S., & McKinney R. (2012). Toward a harmonized and centralized conflict of interest disclosure. JAMA 308, p 2093-2094.

Lo, B., & Field M.J., editors. (2009). Conflict of interest in medical research, education, and practice. Institute of Medicine of the National Academies pp 436.

Locher, C., Moher, D., Cristea, I.A., & Naudet F. (2021). Publication by association: how the COVID-19 pandemic has shown relationships between authors and editorial board members in the field of infectious diseases. BMJ Evidence-Based-Medicine Published Online First: 30 March 2021. doi: 10.1136/bmjebm-2021-111670

Moosa, I.A. (2018). Publish or perish. Perceived benefits versus unintended consequences. Edward Edgar Publishing, pp 232

Moynihan, R., Albarqouni, L., Nangla, C., Dunn, A.G., Lexchin, J., & Bero, L. (2020). Financial ties between leaders of influential US professional medical associations and industry: cross sectional study. Br Med J 369:m1505

Nipp, R., D. & Moy, B. (2016). No conflict, no interest. JAMA Oncology 2(12):1631–1632. doi:10.1001/jamaoncol.2016.2726

Porter, R. J. & Malone, T.E. editors (1992). Biomedical research. Collaboration and conflict of interest. The Johns Hopkins University Press. Baltimore pp 230.

Relman, A.S. (1984). Dealing with conflict of interest. N Engl J Med 310:1182-1183.

Rodwin, M. (1993). Medicine, money and morals: Physicians' conflicts of interest. Oxford University Press pp 411.

Rodwin, M. (2011). Conflicts of interest and the future of medicine: The United States, France and Japan. Oxford University Press New York pp 374.

Smith, R. (2006) The trouble with medical journals. CRC Press pp 312.

Steinbrook, R., Kassirer, J., P. & Angell M. (2015). Justifying conflicts of interest in medical journals: a very bad idea. Br Med J 350:h2492

Stossel, T.P. (2015). Pharmaphobia. How the conflict of interest myth undermines American medical innovation. Rowman & Littlefield, New York pp 333.