52e congrès national d'anesthésie et de réanimation
Evaluation et traitement de la douleur
© 2010 Sfar. Tous droits réservés.

Recherche clinique en douleur : mythe ou réalité ? (ou succès financier et pratique éthique : un oxymore ?)

J.-P. Estebe
Professeur en Anesthésie, Université de Washington, Hôpital Haborview, Box 35724, 325 Ninth Ave, Seattle, WA, 98104, USA

Email : estebe@u.washington.edu

POINTS ESSENTIELS

- La fraude, pour falsifications de résultats qui a entrainé le retrait de 21 publications dans le domaine de la douleur postopératoire, a jeté le trouble dans le monde de l'anesthésie et du traitement de la douleur.
- Cette fraude ne semble pas modifier les données globales des analyses.
- Cependant, les erreurs non intentionnelles dans les publications de données sont légions. Il y a maintenant nécessité à avoir une expertise rigoureuse souvent pluridisciplinaire qui va limiter la recherche par de petites équipes.
- Les malversations sont loin d'être rares tant la pression sociale est importante. Les laboratoires institutionnels ou prives ont une large part de responsabilité.
- La réglementation, de plus en plus stricte, tente d'épurer le système et de fournir des données fiables pour l'aide à la pratique quotidienne, mais les procédures sont alourdies et ralenties ce qui peut introduire une distorsion de la réalité.

1. INTRODUCTION

Depuis le récent scandale de falsifications et de frauduleuses publications dans le domaine de l'anesthésie réanimation, et plus particulièrement dans le monde de la douleur périopératoire [1], notre spécialité semble découvrir le « mauvais côté de la force ». En effet, ce mal, probablement aussi ancien que l'humanité, n'est que le reflet des différents arcanes qui peuvent exister et influencer la pratique médicale en tant que fournisseur de services au sein d'une société dont les valeurs profondes ne sont pas toujours aussi altruistes que ne l'exposent la convention des droits de l'homme ou le serment d'Hippocrate. En quoi la médecine, et plus particulièrement la prise en charge de la détresse exprimée sous le terme de douleur, aurait-elle un statut social à part avec

des règles économiques qui lui seraient propres alors que l'objectif premier de l'industrie est de générer des profits ?

Le conflit d'intérêts, souvent sujet à interprétation individuelle, correspond à une définition précise. Il y a conflit lorsqu'un ou plusieurs des intérêts secondaires peuvent influencer négativement le ou les intérêts professionnels primaires [2]. Ces valeurs premières comprennent les soins du patient, la protection de ses droits, mais aussi la présentation de résultats ou d'informations non biaisés. Les bénéfices secondaires sont plus ubiquitaires et concernent les domaines personnels (amitié ou animosité), professionnels (carrière, compétition), financiers (monétaire ou matériel) mais aussi des aspects plus masqués (réputation, expertise) voire non perçus (stimulation inconsciente de réciprocité ou de rationalisme autoprotectrice). Il s'agit plus d'une déclaration sur une présomption de « culpabilité » (possibilité d'influencer), c'est-à-dire d'honnêteté, que de réelle culpabilité. Loin de nier la pression sociale que peut subir tout praticien dans sa pratique quotidienne, l'obligation de clarté permet de supprimer bon nombre de biais.

2. RETRAITS DES PUBLICATIONS POUR FRAUDE : OU LA PARTIE VISIBLE DE L'ICEBERG

Le retrait d'un article pour fraude avérée correspond à environ 27,1 % des retraits. Dans 61,8 % des cas, ils sont attribués à une erreur non-intentionnelle, et dans 11,1 % la cause n'a pas été définie [3]. Dans le récent cas du docteur Scott Reuben incriminé pour fabrication des résultats, 21 publications ont été retirées dans les journaux et dans la banque de données *Medline*. De nombreuses questions restent cependant en suspend. La fraude avouée correspond à une fabrication entière d'étude. Il ne peut être imaginé un passage de la vérité au mensonge sans penser que ce praticien soit passé par une phase de demi-vérité ou demi-mensonge. Un certain nombre de coauteurs ne semblent pas avoir été mis en cause (2 sont coauteurs cinq fois ou plus, 3 le sont quatre fois, et 4 l'ont été trois fois). Et surtout, le « partenariat » industriel ne semble pas avoir été très éloquent si ce n'est pour se dire « très déçu en apprenant les malversations du praticien qui travaillait dans un centre médical universitaire renommé et qui apparaissait être un chercheur de renommée » [*Wall Street Journal* Mars 2009].

Si cette fraude a été marquante par son caractère massif, quelques rares histoires "individuelles" ont défrayé les médias grand public. La réalité semble malheureusement plus fréquente tant l'importance d'une publication pèse sur l'avenir d'une carrière d'un individu, d'un service, d'une entreprise ou d'un produit. Dans le temps, l'augmentation des fraudes semble être supérieure à celle observée pour les publications en général. Ainsi, dans les années 80 le pourcentage de fraude était estimé à 2,5 % ; il est estimé dans les années 2000 entre 6,5 et 7 % [4]. Il n'est pas surprenant de retrouver un lien fort entre le niveau de fraude et l'importance de la revue. Ainsi, les revues : *Science*, *Nature*, et *Cell* sont celles qui sont les plus affectées. Cela n'est que le reflet de la pression que représente la valeur d'un article publié avec un « impact factor » (IF) élevé (ex *Nature*: IF de 30,97; *Science*: 29,16; *Cell* 26,62) [5]. Certes, il peut être argué que cette augmentation dans le temps peut, pour partie, être interprétée comme un critère de meilleur contrôle. En effet, il est également retrouvé une corrélation entre le niveau de l'IF d'une revue et son niveau de recherche interne de comportements déviants [6]. Cependant, cela laisse alors peser un doute plus important sur les revues dites d'IF moindre. Cela confirme que la plupart des fraudes sont réalisées par des personnes connaissant parfaitement bien le système et ses règles [7], ce qui les rend plus difficilement détectables. Le délai de révélation d'une fraude est souvent

long, avec une nette corrélation avec le caractère expérimenté de l'auteur (79 mois pour un auteur connu vs 22 mois pour un auteur junior). Le temps de survie de certains articles, malgré leur retrait, peut dépasser les 200 mois et ne diffère pas du temps de citation d'un article non falsifié de même grade [8, 9]. Le caractère frauduleux semble souvent disparaître au profit de son utilisation comme support direct ou indirect pour la publication d'un nouveau travail [9]. En 1988 le docteur Breuning est juridiquement convaincu de fraudes et de falsifications de 24 publications qui annonçaient le bénéfice des molécules psycho stimulantes sur les neuroleptiques. Malgré le retrait des certains articles, et un arrêt de citations entre les années 1989-2000, les citations sont progressivement réapparues ce qui suggère que la mémoire collective scientifique semble mal fonctionnée [10].

La nuance entre fabrication, falsification et altération permet de masquer l'ampleur de mauvaises pratiques. Une récente enquête anonyme montre que, si 2% des scientifiques interrogés admettent avoir, au moins une fois, fabriqué, falsifié ou altéré des résultats, ce taux passe à 34 % dans l'analyse de leurs pratiques. Dans cette même étude, lorsque le répondeur n'a pas été impliqué dans la recherche, il évalue ses collègues avec un taux de fraudes à 14 % et ce taux passe à 72 % dans l'analyse des erreurs de pratique d'interprétation (ex: 6,5% d'oubli des données ; 7,2% de fabrication ou 6,2% de falsification) [11]. Ces résultats basés sur de l'autodéclaration sous-estiment probablement l'importance des « perturbations » qui pour certains peuvent atteindre les 50 à 60 % [12] [13] [14]. Lors d'une autre enquête déclarative et anonyme, le type de fraude est quantifié avec dans 50% des cas une violation du protocole, 29% une violation du consentement, 14% une fabrication de résultats, 5% un conflit d'intérêts et 5% de falsifications. Dans 70 % des cas un rapport sur la fraude a été fait. Cependant, dans 14% des cas aucune action n'a été menée (vs 6,5% des cas ou l'investigateur a été remercie)[15].

L'évaluation des travaux, lors de leur soumission pour publication, est donc une étape fondamentale. Les échecs de contrôle ne doivent pas discréditer le système, mais au contraire lui permettre de s'améliorer. Dans l'affaire « Reuben » le filtre des relectures a été passé 9 fois pour la même revue. La difficulté de détection réside également dans le fait que ces travaux ont été en parfaite adéquation avec les données de la littérature. À l'inverse, il est souvent demandé un niveau de preuve beaucoup plus élevé lorsque le travail proposé est en opposition complète avec un travail préexistant même si ces résultats n'ont pu être reproduits [16]. Ainsi, le Docteur Reuben n'a jamais rapporté d'étude négative, mais au contraire toujours en faveur d'une nouvelle molécule. Les bureaux d'éditoriaux portent, malgré tout, une certaine responsabilité dans l'état de la littérature. Malheureusement, leur intérêt sur le sujet semble, du moins en apparence, très limité. Ainsi, la plupart des éditeurs disent ne pas avoir connaissance de ce genre de problèmes dans leur revue [17].

L'impact de ces fraudes sur les méta-analyses semble être modéré [18]. Sur les 6 méta-analyses impliquées dans les fraudes attribuées au même auteur, le retrait de ces études ne semble pas avoir influencé les résultats concernant l'efficacité des anti-inflammatoires (AINS et coxibs) dans le domaine de l'analgésie postopératoire. Des résultats similaires semblent pouvoir être apportés pour les revues qualitatives. Ces conclusions sont cependant basées sur le présupposé d'absence d'autres fraudes.

3. AUTRES ANOMALIES : OU LA FACE CACHÉE DE L'ICEBERG

Des pratiques plus feutrées peuvent tout aussi bien masquer certains aspects de la réalité.

3.1. Erreurs méthodologiques

Sans parler de fraudes, qui peuvent encore être marginales, les erreurs de méthodologie sont légions. Les erreurs peuvent apparaître à toutes les étapes de l'étude depuis sa conception, sa réalisation, son analyse jusqu'à sa publication. Ainsi, il a été rapporté plus de 13 facteurs de biais avec une fréquence pouvant dépasser les 50 % (ex: surestimation de la significativité : 83 %, mauvaise utilisation de la valeur du *p :* 80 %, analyse des sous-groupes sans test d'interaction : 75%)[19]. Les analyses statistiques, pour être valides, sont de plus en plus complexes et requièrent une intervention professionnelle. L'influence des données dites « perdus de vue » qui vont surestimer les résultats par apport au nombre de patients en intention de traiter initialement déterminé est un parfait exemple de la nécessité d'une expertise statistique spécifique [20]. L'utilisation inappropriée de l'aveuglement (non-connaissance en simple ou double insu) est estimée pour certains à 20 % [21]. Cependant, il semble s'agir le plus souvent d'insuffisance d'explication dans les publications. Il n'est alors trouvé plus que 3 % de réelles falsifications [22]. Lors des études sur la douleur, la population est souvent très hétérogène et la comparaison, même randomisée, avec des doses prédéfinies, expose à une impossibilité d'extrapoler à la clinique. L'utilisation d'une procédure de titration définie à l'avance correspond mieux à la réalité, mais reste plus difficile à réaliser (*misalignment*) [23, 24].

3.2. Plagiats

La reproduction des résultats sous forme de répétitions, duplication, et autres redondances, est un autre biais loin d'être rare [25]. Dès 1969, cette pratique considérée comme non-éthique a eu pour conséquence l'imposition de la règle de l'écrit spécifiant la non-soumission et la non-publication (entière ou pour partie) du travail soumis. Plus récemment, des systèmes de recherche ont été élaborés [26]. La « déjà vu » database est un système ouvert, initialement automatisé de recherche des similitudes qui seront ensuite expertisées afin de déterminer si ces similitudes sont appropriées ou de l'ordre de la copie [26]. Ainsi, sur 9120 articles présentant des similitudes, 212 paires ont été détectées avec un taux de similitude de 86,2%. Le plagiat ne cite l'article original que dans 22,2% des cas [27] et, dans 93% des cas, les auteurs de l'article original n'ont pas connaissance du plagiat. Lors d'un questionnaire anonyme, les auteurs des plagiats, lorsqu'ils ont répondu, nient à 28%, reconnaissent leur faute à 35% et s'en excusent. Les autres se trouvent des sorties de secours arguant n'être que des co-auteurs non impliqués dans l'écriture du manuscrit pour 22% ou ne se sachant pas être coauteur dans 17 % des cas [28]. L'impact des plagiats pourrait être réduit, car généralement ils sont publiés avec un impact factor (IF) réduit en comparaison de l'article original (3,87 vs 1,6) et moins souvent cités (cité 28 fois pour l'original vs 2 fois pour le plagiat) [28]. Le duplicat des mêmes résultats en deux publications (plagiat ou autoplagiat) serait la mauvaise pratique la plus répandue et serait estimé à plus de 5% des cas.

La réponse des éditeurs est ambiguë, car, si quelques-uns évoquent un retrait éventuel de l'article, la plupart évoquent uniquement la publication d'un commentaire. Ces deux types de réponses ne vont pas entraîner la remontée d'informations au niveau des banques de données comme *Medline*, ce qui expose à la poursuite de la référence du plagiat d'autant que celui-ci est plus récemment publié que l'original.

3.3. Influence de l'industrie

L'industrie pharmaceutique n'a pas vocation de philanthropie. Il n'est donc pas surprenant de retrouver des pratiques de management ubiquitaires. L'exemple des compagnies productrices de

cigarettes est éloquent. Dans les 60 études « détruites » par ces compagnies ; l'effet cancérigène du tabac avait été montré, l'effet addictif de la nicotine confirmé, enfin la faible protection apportée par les filtres et la toxicité du tabagisme passif connus de longue date [29].

L'introduction de la gabapentine, dans son utilisation hors autorisation de mise sur le marché (AMM) est illustrative. Si la molécule a été introduite en 1993 à la dose de 1800 mg/j dans l'indication restreinte de l'épilepsie partielle, la stratégie de communication de la compagnie a été de pousser à son utilisation hors AMM comme dans le domaine de la douleur [30]. L'intervention de la justice a fait apparaître des documents internes qui ont révélé ce genre de discours en stratégie : « des programmes de dîner, de formations médicales continues (FMC), de relations de consultants, de subventions, mais surtout par des chuchotements à l'oreille des praticiens de son efficacité et surtout à de fortes doses (4800 mg/j) ; bref que la gabapentine c'est bon pour tout et pour tous » [31]. Ainsi, lors des douze études industrielles sponsorisées et analysables qui visaient à montrer l'intérêt de la molécule dans la migraine, les désordres bipolaires et la douleur (nociceptive ou neuropathique), huit études ont vu leurs critères principaux changer entre ceux définis initialement et ceux finalement publiés [32]. Sur 21 critères principaux initiaux, 6 non pas été inclus, 4 ont été rapportés comme critères secondaires et deux fois la distinction entre critères principal et secondaire n'a plus été possible. Inversement, 12 critères totalement nouveaux ont été présentés comme critères principaux et 5 initialement considérés comme secondaires sont devenus principaux. Au moins un critère secondaire nouveau est apparu au moment de la publication des résultats. Si, lors de la réalisation d'études cliniques, des évolutions ou modifications peuvent licitement être apportées, celles-ci doivent faire partie d'un amendement écrit au protocole et doivent être notifiées lors de la publication afin de ne pas amputer la validité de l'analyse statistique. L'analyse du résultat de ces modifications est édifiante ! Pour 3 des 4 études dans lesquelles le critère principal n'a pas été changé, les résultats sont en faveur de la molécule. Inversement, lors des 8 études, où le/les critères principaux ont été changés, 5 ont significativement évolué en faveur du produit et 3 restent non significatifs. Des résultats similaires ont été récemment trouvés au niveau, non plus d'une molécule, mais d'une revue : *Lancet* (sur 37 études, 11 ont révélé des différences significatives avec les protocoles initiaux : 8 critères principaux nouveaux et 5 disparitions, 32 disparitions de critères secondaires) [33].

Un autre exemple peut être apporté avec les molécules antidépressives. La « Food and Drug Administration » (FDA) a colligé 74 études randomisées, en double-aveugle contre placebo pour les dossiers d'accréditation obligatoirement fourni par les laboratoires. Elle ne trouve que 51% (38) d'études positives toutes publiées (sauf une), et 49 % sont considérées comme négatives (24) ou discutables (12). De ces 36 études, 3 sont publiées comme non positives, 22 n'ont pas été publiées et 11 l'ont été avec des résultats positifs en contradiction avec les conclusions de la FDA. L'analyse des études publiées donne alors un taux de résultats positifs de 94% en très net décalage avec les résultats apportés par la FDA [34].

Globalement, le score de qualité d'une publication est meilleur lorsqu'il bénéficie d'un partenariat industriel [35]. Il faut donc interpréter les résultats avec prudence. Ainsi, sur les 176 articles publiés jusqu'en 2006 pour le traitement de la migraine, seuls deux ont eu un financement à but non-lucratif. Lors des 527 articles publiés dans la revue *Spine*, les études à financement industriel ont rapporté 3,3 fois plus de résultats positifs [36]. Cependant, la preuve de l'efficacité du traitement chirurgical sur le traitement médical pour la prise en charge des patients atteints d'une dégénérescence du rachis avec sciatalgie n'a pas encore été faite [37]. L'analyse du groupe de travail sur la douleur cervicale (Neck Pain Task Force) révèle clairement de nombreux conflits d'intérêts qui n'ont pas été annoncés en même temps que leurs recommandations [38].

Cette influence, pour ne pas parler de collusion, a été révélée dans bien d'autres domaines médicaux que la douleur. Ainsi, dans le monde de la thérapeutique cardio-vasculaire les résultats favorables sont doublés lorsque les études sont sous influence d'une aide financière industrielle [39]. De plus, de par leur nombre (répétition, addition des résultats), et par le fait qu'elles sont habillées d'une parfaite méthodologie, ces études ont un impact certain sur les revues et autres méta-analyses en augmentant de 3 à 5 fois les odd ratios [40]. Globalement, une augmentation du taux de manipulations des résultats est trouvée avec un rapport de 1 à 10 lorsque les financements ont été publics ou privés [41].

Lors d'études comparatives, le choix du comparateur n'est bien sûr pas anodin. Le résultat sera plus aisé en comparaison avec un placebo, une molécule connue pour son inefficacité où a une posologie insuffisante qui ne permet pas la comparaison [42]. L'exemple des statines est significatif ; avec des résultats moins favorables quand l'étude est jugée comme correctement « aveuglée » ou non-sponsorisée, que la comparaison soit faite avec un placebo ou une autre molécule de la même famille [43].

D'autres biais peuvent être difficiles à détecter. Un suivi à long terme est important en douleur tant pour juger de la pérennisation ou pas du bénéfice (ex : chronicisation ou hyperalgésie) qu'en terme d'effets secondaires plus tardifs. L'histoire du rofécoxib est un parfait exemple rétrospectif. En 1999 le rofécoxib apparaît commercialement pour le traitement des douleurs articulaires. En 2004 il est volontairement retiré de la commercialisation par la compagnie productrice sur la révélation d'un risque cardiovasculaire (CV) accru. Cependant, du fait de l'existence du litige juridique, un certain nombre d'informations sont apparues ultérieurement. Tout d'abord, il est important de préciser que le risque CV potentiel lié aux nouveaux inhibiteurs de la cyclooxygénase 2 était connu avant 1990. Or, pour le lancement de la molécule, le laboratoire s'est appuyé sur 3 méta-analyses, conduites sous sa direction, qui ont annoncé l'absence de risque CV significatif. Rétrospectivement cependant, l'analyse de toutes les données disponibles permet de montrer un risque CV qui a doublé (infarctus du myocarde et thromboses veineuses incluses) dès les années 2000 [44] et, par la suite, toujours confirmé au fil des publications ultérieures et ce bien avant le retrait du produit. Un suivi systématique de tous les effets secondaires (et non pas que des infarctus) et durant une longue période aurait donc permis d'alarmer les autorités bien avant 2004.

L'exploitation de toutes les données disponibles est souvent difficile. Il a été montré, en France, si les études de phase I (évaluation primaire), en comparaison des phases II, III et IV (évaluation de développement), ont été plus souvent initiées et entièrement réalisées (95% vs 80%), leur taux de publication reste très faible (17 % vs 49%) et deux fois plus tardif. L'argument de la confidentialité de la recherche et du développement est souvent avancé ; il ne justifie pas l'écart du niveau de publication de 64 % pour les études positives à 21 % pour les études négatives ou non significatives [45]. L'absence ou la grande difficulté à publier des études dont le résultat est négatif va grandement biaiser la valeur des méta-analyses [46]. La non publication de résultats non significatifs voire négatifs qui apporteraient des informations sur le caractère inutile voir potentiellement nocif d'une procédure peut être qualifiée de non-éthique.

Les critères d'inclusions et d'exclusions trop stricts des études phase III (dites pré-marketing) entraînent une distorsion avec la réalité clinique des études de phase IV (dites post-marketing), comme pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde [47]. D'autres études n'auront pas pour but de répondre à une question scientifique, mais d'augmenter les données disponibles (études « rémunératrices ») ou d'augmenter l'usage de la pratique clinique sans publication des résultats, du moins de manière directe (parfois par une technique de "pooling" des données de faible valeur).

Le lien entre les industries et les professionnels de la santé devient de plus en plus net avec l'importance « biblique » des publications. Ainsi, en 2007, aux États-Unis, 58% du financement est d'origine privée industrielle avec seulement 28% de support public (National Institutes of Health). Aussi, le problème du conflit d'intérêt se révèle de plus en plus prégnant. Le contrôle s'effectue à plusieurs niveaux depuis le choix du financement jusqu'au plan d'étude (ex : placebo vs contrôle). La déclaration de conflits d'intérêts est en nette augmentation. Elle passe d'une dizaine de déclarations par année entre 1990 et 1995, à 60 durant les années 2000-8. Ces déclarations n'ont pas de valeur péjorative, tout au contraire. La révélation de ces collaborations ne doit pas être non plus cependant être une sorte d'antiseptique éthique qui doit faire oublier de rechercher un conflit d'intérêt financier réel et de ses conséquences [48]

Le problème du financement masqué ne doit pas être négligé. En 2008, le taux d'auteurs n'ayant pas été impliqués (guest authorship) est estimé lors d'une enquête anonyme à 10,9% pour la revue *New England Journal of Medicine*, à 7,9% pour le *JAMA*, et 7,6% pour le *Lancet*. Cette pratique de « prêt nom » a pour but de mieux impacter les résultats. L'histoire du roféxocib est, là encore, très didactique. Que se soit pour des études cliniques et surtout pour l'écriture d'une revue sur le sujet, le laboratoire a eu souvent recours à des entreprises privées pour l'écriture (ghostwriting) puis a proposé, en premier et deuxième auteur, des noms de sommités ne s'étant pas ou peu investies dans le travail. Dans plus de 50% des cas, ces auteurs "invités" n'ont pas annoncé de conflits d'intérêts [49]. Le même phénomène a été décrit pour des hormones de substitution. À l'inverse, la déclaration des conflits d'intérêts et la déclaration, dans les remerciements, de l'aide de professionnels de la rédaction ne doivent pas être source d'ostracisme pour rejeter un manuscrit par les éditeurs, particulièrement pour les auteurs dont la langue de publication n'est pas leur moyen d'expression natale [50].

Un autre aspect du management industriel ne doit pas être oublié en terme de conditionnement du consommateur, ou ici du prescripteur, c'est le "partenariat" industriel à la formation. L'investissement par un laboratoire de 1 $ dans une formation médicale continue (FMC) lui rapporte en moyenne 3,56 $ [36]. Or, 60 % du financement de FMC est d'origine privée. La place de la formation médicale dans le management industriel pose le problème éthique de validation ou de retrait de telle accréditation pour une FMC.

3.4. Influence universitaire

Il est évident que l'influence du lobbying industriel ne doit pas la seule à être mise en cause. En effet, d'autres influences peuvent se faire jour. La nouvelle législation universitaire rend les universités plus dépendantes du financement privé ne va pas dans le sens d'une indépendance scientifique. Ainsi, comme précédemment décrit dans l'industrie, il a été rapporté un taux de modifications de 40% entre le critère principal initial et celui publié lors des études supportées par une bourse nationale canadienne [14]. Les universités sont, et doivent être, des chefs de file dans la recherche tant expérimentale que clinique. Mais un tel raisonnement expose à des pressions dont il ne faut pas négliger l'impact. La reconnaissance et le maintien d'une expertise (cours, conférences, projets, etc.), la nécessité, et maintenant l'obligation d'une FMC (cours, formations, symposium, voyages, etc.) en sont des exemples caricaturaux. Dans une enquête déclarative et anonyme, 60% des universitaires-chercheurs reconnaissent avoir participé à des études « négligées » durant les trois dernières années. Les intérêts privés sont considérés comme la cause principale de ces dysfonctionnements, que se soit pour des auteurs juniors dons la carrière n'est pas encore bien définie ou que ce soit pour des auteurs seniors plongés dans un environnement compétitif intense [41].

Si l'émulation entre équipes a des effets positifs, il ne faut pas nier l'existence d'effets négatifs dans certaines stratégies (non partage des informations, sabotage, interférence dans le processus de relecture et médisance) [51]. Les tentatives de ralentissement dans la publication des travaux a conduit la plupart des éditeurs à faire déclarer les potentiels conflits d'intérêts des relecteurs vis-à-vis des auteurs. Créé par Eugène Garfield en 1955, l'IF devient de plus en plus sensible en termes de reconnaissance d'un individu ou d'une équipe, tant au niveau national qu'international puisqu'il peut être un élément de comparaison. Il a donc, bien sûr, les défauts de ses qualités et peut devenir dangereux par tentations d'impaction tant de la part des auteurs que des éditeurs [52]. Il doit redevenir un outil de diffusion de l'information scientifique, non contaminé par des affaires d'économie ou de compétition.

La recherche est un domaine très sensible où survie et profits se mélangent étroitement. Les lettres d'excuses par les fautifs sont rares et correspondent plus généralement à un exercice de rhétorique. Le choix des mots et la structure des phrases tendent plus à rétablir une image qu'à correspondre à un véritable acte de contrition. La réduction de la responsabilité par des arguments de dilution et de réduction du préjudice n'a pas pour réel but la réconciliation avec les victimes ou le rétablissement de la confiance dans le système [53]. Le « responsable, mais pas coupable » et les sphères d'influence de nos hommes politiques n'a pas œuvré contre de telles démarches.

Le système éducatif dans les universités pourrait largement être amélioré, puisqu'il semble ne pas réguler, ou très peu, la culture du plagiat [54]. Les prestigieux groupes de travail (Task Force), par l'écriture de recommandations, influent sur la manière dont seront diagnostiqués et traités les patients, et peuvent influer sur les futures orientations de la recherche. Il est donc de leur responsabilité d'afficher clairement leurs conflits d'intérêts [38].

4. CONCLUSION

La nécessité d'avoir des références fiables dans l'aide à la décision médicale est fondamentale. La reconnaissance de la faiblesse de qualité des revues et autres références à la pratique clinique (Guidelines) ou pratique de la médecine basée sur les faits (Evidence-Based Medicine) ne nuie pas à la valeur de leurs résultats mais permet d'éclairer la difficulté de la pratique clinique.

Comment faire la part du mensonge dans la nécessité de certitude qui guide la pratique quotidienne ? Faute d'honnêteté intrinsèque, faut-il en appeler à une radicalisation administrative ?

Il est très difficile d'imaginer un système ou une réglementation qui ne soit pas dénué d'effets pervers avec en particulier la tentation de la détourner. La facilitée d'acquisition des données par le biais de l'informatique (internet, photographie) est tentatrice. Cependant, la législation se porte vers la création d'un registre d'investigation avec maintien à l'accessibilité des données et de la méthodologie originelle [55] [56]. Afin de garder une mémoire des faits, certains proposent la création d'une banque de données des articles retirés. La création de bourses de plus en plus importantes pourrait être vectrice d'une indépendance industrielle, mais pas nécessairement universitaire. De même, la formation et le contrôle des compétences en matière de qualité des investigateurs, ainsi que l'intervention plus régulatrice des comités de protection des personnes (CCP) bien qu'ayant des effets positifs exposent a d'autres travers. L'intervention de groupes indépendants type Cochrane database ou étatique (Office of Research Integrity, Committee on Publication Ethics, Surveys of Investigators pour l'exemple des Etats-Unis) peut exercer un certain contrôle, à la condition que la clarté interne soit également assurée. Un suivi post-approbation doit être systématique. De nombreux écrits sur l'éthique et autres bonnes pratiques dans la publication scientifique voient le jour [57] [58]. De telles procédures

alourdissent grandement les démarches et peuvent ralentir la publication dont les résultats sont toujours attendus. Le passage de la présomption d'innocence à la présomption de culpabilité rend plus difficile la démonstration d'innocence lorsque des allégations de fraudes (misconduct) ont été avancées [59]

Toutes les couches de la vie sociale sont influencées peu ou prou. Le récent scandale de la chambre anglaise des Lords en est un exemple et les doutes sur la valeur des recommandations édictées pour la vaccination de la grippe A en est un autre. Le monde de la publication médicale doit également évoluer. L'antique règle du "publish or perish" tend être remplacée par le "declare all or be damned", même si la plupart des professionnels croient pouvoir résister par leur vertueuse intégrité, leur intelligence et la rigueur de leur entraînement à la recherche scientifique…

Enfin, je vous laisse trouver la morale de l'histoire du docteur Scott Reuben en fonction du résultat des premiers attendus de justice de janvier 2010. La peine maximale encourue aurait pu être de 10 ans de prison assortie d'une amende. Ayant plaidé coupable, il a été condamné a 362 000 dollars, à restituer au laboratoire Pfizer, Merck and Co et Wyeth/Rays et d'un forfait supplémentaire de 50 000 dollars. Ayant signé volontairement un accord pour ne plus pratiquer la médecine dans le Massachusetts, l'Université de Baystate a abandonné les poursuites légales.

Références

1. Shafer SL. Tattered threads. Anesth Analg 2009; 108: 1361-3
2. Thompson D. Understanding financial conflict of interest. N Engl J Med 1993: 2329: 695-6
3. Nath SB, Marcus SC, Druss BG. Retractions in the research literature: misconduct or mistkes? Med J Aust 2006; 7: 152-4
4. Cokol M, Iossifov I, Rodriguez-Esteban R, Rzhetsky A. How many scientific papers should be retracted? EMBO 2007; 8: 422-3
5. Lui SV. Top journals top retraction rate. Scientific Ethics 2006; 1: 91-3
6. Resnik DB, Peddada S, Brunson W Jr. Research misconduct policies of scientific journals. Account Res 2009; 16: 254-67
7. Hey E. Managing allegations of research misconduct. J R Soc Med 2009; m 102: 134-8
8. Trikalinos NA, Evangelou E, loannidis JPA. Falsified papers in high-impact journals were slow to retract and indistinguishable from non fraudulent papers. J Clin Epidemiol 2008; 61: 464-70
9. Neale AV, Dailey RK, Abrans J. Analysis of citations to biomedical articles affected by scientific misconduct. Sci Eng Ethics 2009; Jul 10 [Epub ahead of print]
10. Korpela KM. How long does it take for the scientific literature to purge itself of fraudulent material? The Breuning case revisited. Curr Med Res Opin 2010; 26: 843-7
11. Fanelli D. How many scientists fabricate and falsify research? A systematic review and meta-analysis of survey data. PLOS ONE 2009; 4: e5738
12. Chan A, Hrobjartsson A, Haahr MT, Gotzsche PC, Altman DG. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. JAMA 2004; 291: 2457-65
13. Chan AW, Altamnn DG. Identifying outcomes reporting bias in ramdomized trials on Pubmed: review of publications and survey of authors. BMJ 2005; 330: 753
14. Chan AW, Krleza-Jerié K, Schmid I, Altman DG. Outcome reporting bias in randomized trials funded by the Canadian Institute of Health Research. CMAJ 2004; 171: 735-40

15. Habermann B, Broome M, Pryor ER, Ziner K. Research coordinators'experiences with scientific misconduct and research integrity. Nurse Res2009 ; 59 : 51-70
16. Turka LA. Bothered and bewildered, but not bewitched. J Clin Invest 2008; 118: 3516-7
17. Wager E, Fiack S, Graf C, Robinson A, Rowlands I. Science journal editors views on publication ethics: results of an international survey. J Med Ethics 2009; 35: 348-53
18. Maret E, Elia N, Dahl JB, Mc Quay HJ, Moiniche S, Moore A, Straube S, Tramer MR. Susceptibility to fraud in systematic reviews: lessons from the reuben case. Anesthesiology 2009; 111: 1279-89
19. Al-Marzouki S, Roberts I, Marshall T, Evans S. The effect of scientific misconduct on the results of clinical trials: a Delphi survey. Contemp Clin Trials 2005; 26: 331-7
20. Porta N, Bonet C, Cobo E. Discordance between reported intention-to-treat and per protocol analyses. J Clin Epidemiol 2007; 60: 663-9
21. Deveraux PJ, Choi PT, El-Dika S, Bhandari M, Montori VM, Schunemann HJ. An observational study found that authors of ramdomized controlled trials frequently use-concealment of ramdomization and blinding, despite the failure the failure to report these methods. J Clin Epidemiol 2004; 57: 1232-6
22. Hrobjartsson A, Pildal J, Chan AW, Haahr MT, Altman DG, Gotzsche PC. Reporting on blinding in trial protocols and corresponding publications was often inadequate but rarely contradictory. J Clin Epidemiol 2009; 62: 967-73
23. Deams KJ, Minneci PC, Danner RL, Eichacker PQ, Natanson C. Practice misalignments in randomized controlled trials: identification, impact, and potential solution. Anesth Analg 2010 in press
24. Johson RE, Chutuape MA, Strain EC, Walsh SL, Stitzer ML, Bigelow CE. A comparison of levomethadyl acetate, buprenorphine, and methadone for opioid dependence. N Engl J Med 2000; 343: 1290-7
25. Johson C. Repetitive, diplicate, and redunbant publications: a review for authors and readers. J Manipulate Physiol Ther 2006; 29: 505-9
26. Von Elm E, Poglia G, Walder B, tramer MR. different patterns of duplicate publication: an analysis of articles used in systematic reviews. JAMA 2004; 291: 974-80
27. Errami M, Sun Z, Long TC, George AC, Garner HR. Déjà vu: a database of highly similar citations in the scientific literature. Nucleic Acids Res 2009; D021-4
28. Long TC, Errami M, George AC, Sun Z, Garner HR. Responding to possible plagiarism. Science 2009; 323: 1293-4
29. Hammond D, Chaiton M, Lee A, Collishaw N. Destroyed documents: uncovering the science that tabacco Canada sought to conceal. CMAJ 2009; 181: 691-8
30. Steinman MA, Bero LA, Chren MM, Landefeld CS. Narrative review: the promotion of gabapentin: an analysis of internal industry documents. Ann Int Med 2006; 145: 284-93
31. Landefeld SC, Steinman MA. The neurontin legacy: marketing through misinformation and manipulation. New England J Med 2009; 360: 103-6
32. Vedula SS, Bero L, Scherer RW, Dickerson K. Outcome reporting in industry-sponsored trials of gabapentin for off-label use. N Engl J Med 2009; 361: 20: 1963-71
33. Al-Marzouki S, Roberts I, Evans S, Marshall T. Selective reporting in clinical trials: analysis of trial protocols accepted by *The Lancet*. Lancet 2008; 372: 201
34. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. N Engl J Med 2008; 358: 252-60

35. Djulbegovic B, Lacevic M, Cantor A, Fields KK, Bennett CL, Adams JR, Kuderer NM, Lyman GH. The uncertainty principle and industry-sponsored research. Lancet 2000; 356: 635-8
36. Schofferman J, Banja J. Conflict of interest in pain medicine: practice patterns and relationships with industry. Pain 2008; 139: 494-7
37. Robaina P; Aspectos medicolegales y bioeticos de la cirugia instrumentada de la columna lumbar degenerative. Implicationes en el menejo del dolor cronico. Rev Soc Esp Dolor 2009; 7: 410-4
38. Reardon R, Haldeman S. Self-study of values, beliefs, and conflict of interest. The bone and joint decade 2000-2010 task force on neck pain and its associated disorders. J Manip Physiol Ther 2009; 32: S29-38
39. Ridker PM, Torres J. Reported outcomes in major cardiovascular clinical trials funded by for-profit and not-for-profit organizations: 2000-2005. JAMA 2006; 295: 2270-6
40. Lexchin J, Light DW. Commercial influence and the content of medical journals. BMJ 2006; 332: 1444-7
41. Martinson BC, Crain AL, Anderson MS, De Vries R. Institutins'expectations for researcher's self-funding, federal grant holding, and private industry involvement: manifold of self-interest and researcher behavior. Acad Med 2009; 84: 1491-9
42. Wynia M, Boren D. Better regulation of industry-sponsored clinical trials is long overdue. J Law Med Ethics 2009; 37: 410-9
43. Bero L, Oostvogel F, Bacchetti P, Lee K. Factors associated with findings of published trials of drug-drug comparisons: why some statins appear more efficious than others. PLOS Med 2007; 4: e184
44. Ross JS, Madigan D, Hill KP, Egilman DS, Wang Y, Krumholz HM. Pooled analysis of rofecoxib placebo-controlled clinical trial data. Arc Int Med 2009; 169: 1976-84
45. Decullier E, Chan AW, Chapuis F. Inadequate dissemination of phase I trials: a retrospective cohort study. PLOS Med 2009; 6: e1000034
46. Rowbothan MC. The case for publishing "negative" clinical trials. Pain 2009; 146: 225-6
47. Farahani P, Levine M, Gaebel K, Thabane L. Clinical data gap between phase III (pre-marketing) and phase IV (post-marketing) studies: evaluation of etanercept in rheumatoid arthritis. Can J Clin Pharmacol 2005; 12: e254-63
48. Kassirer JP. Disclosure's failing: what is the alternative? Acad Med 2009; 84: 1180-1
49. Ross JS, Hill KP, Egilman DS, Wang Y, Krumholz HM. Guest authorship and ghostwriting in publications related to rofecoxib. JAMA 2008; 299: 1800-12
50. Hirsch JL. Conflicts of interest, authorship, and disclosures in industry-related scientific publications: the tort bar and editorial oversight of medical journal. Mayo Clin Proc 2009; 84: 811-21
51. Anderson MS, Ronning EA, De Vries R, Martinson BC. The perverse effects of competition on scientists' work and relationships. Sci Eng Ethics 2007; 13: 437-61
52. Smith R Commentary: the power of the unrelenting impact factor- Is it a force for good or harm? Int J Epidemiol 2006; 35: 1129-30
53. Souder L. A rhetorical analysis of apologies for scientific misconduct: do they really mean it? Sci Eng Ethics 2010; 16: 175-84
54. Rayn G, Bonanno H, Krass I, scoulier K, Smith L. Undergraduate and postgraduate pharmacy students' perceptions of plagiarism and academic honesty. Am J Pharm Educ 2009; 73: 105

55. Drazen JM, Gotzsche PC, Schroeder TV. Trial registration report card. N Eng J Med 2005; 353: 2809-11
56. Zarin DA, Tse T, Ide NC. Trial registration at ClinicalTrials.gov between May and October 2005. N Engl J Med 2005, 353: 2779-87
57. European Science Foundation. Investigator-driven clinical trials. www.esf.org
58. Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D. Gotzsche PC, Lang T, CONSORT group. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. Ann Intern Med 2001; 134: 663-94
59. Goldenning J. Innocence and due diligence: managing unfounded allegations of scientific misconduct. Acad Med 2010; 85: 527-30