

par Marc Lemiengre,

Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent

Les assureurs maladie ne sont enclins à rembourser des médicaments ou des interventions que sur la foi d'une preuve objective de leur plus-value pour la santé à un prix acceptable. En pratique, c'est l'industrie pharmaceutique qui fournit le principal des preuves, en finançant l'expérimentation clinique. Sous la pression des actionnaires, le moteur est le profit et non l'intérêt social de la recherche. Qui paie décide. Les RCTs doivent ensuite aider l'imposition sur le marché de manière scientifiquement fondée. Les aspects commerciaux, l'intérêt social et la science sont-ils conciliables en ces temps de turbocapitalisme ? Surgit ici le problème du "droit de propriété" des données de recherche, publiées ou non, particulièrement pour les auteurs de méta-analyses confrontés à l'absence de disponibilité ou de contrôle possible de données¹.

Le BMJ a publié un large débat sur l'intérêt pour les méta-analyses de prendre en compte ou non les données non rendues publiques. Au départ, une synthèse de la Cochrane de Jefferson concernant l'efficacité des inhibiteurs de la neuraminidase pour l'influenza chez les adultes² qui se heurte à plusieurs inconsistances. La principale est constituée par l'analyse de Kaiser³ qui évalue l'efficacité de l'oseltamivir en utilisant 10 études financées par la firme Roche, dont deux seules avaient été publiées dans un journal revu par des pairs. Jefferson a demandé ces données à la firme Roche mais ne les a pas reçues dans leur intégralité. Il a donc réécrit sa synthèse en excluant les données non publiées et en concluant alors à l'absence d'efficacité préventive de l'oseltamivir en termes de complications mais avec des effets indésirables potentiels. Le BMJ et Channel News ont mis une pression suffisante sur la firme Roche pour qu'elle fournisse finalement les données non publiées à Jefferson qui va les intégrer dans une nouvelle synthèse méthodique de la Cochrane^{4,5}.

Les statines auraient une efficacité en prévention de la fibrillation auriculaire (FA)^{6,7}. Pour vérifier cette hypothèse, des chercheurs ont rassemblé des données publiées ou non. Les grosses études sur les statines avaient enregistré les données concernant la FA, sans les publier cependant. Les résultats d'une méta-analyse des résultats publiés dans les études se déroulant sur moins de 6 mois⁸ montrent une diminution significative de l'incidence de FA : OR 0,61 avec IC à 95% de 0,51 à 0,74 et $p < 0,001$. L'analyse des données, en général non publiées, des études à long terme (N=29, 519 000 années-patients) ne montre pas d'efficacité préventive des statines en termes de FA. La recherche du nombre de personnes pour lesquelles nous ne disposons pas de données à ce sujet est impressionnante : pour 68 000 personnes les données concernant la FA n'ont pas été enregistrées, soit 126 000 années-patients sans information disponible pour la synthèse. Dans quel sens ces données manquantes auraient-elles orienté les résultats ?

Dans une synthèse méthodique avec méta-analyse, Eyding a analysé l'efficacité de la réboxétine versus placebo et ISRS sur la dépression majeure⁹. Il a pris les données non publiées en considération et, dans ce cas, aucune différence pertinente n'est observée versus placebo, mais, par contre, davantage d'effets indésirables. Versus ISRS, la réboxétine est moins efficace. Les données de 74% des patients n'avaient pas été

publiées. Les données publiées surévaluaient l'efficacité de la réboxétine versus placebo (de 115%) et versus ISRS (de 23%), en sous-évaluant les effets indésirables. Cette dernière méta-analyse illustre bien la situation souhaitable : mise à disposition des données d'étude brutes par les scientifiques, qu'elles soient publiées ou non, maintenues disponibles pour la communauté scientifique. Si un accès à des données est refusé, une suspicion s'installe, mais nous restons dans le domaine de l'hypothèse.

Le développement des connaissances est devenu très dépendant de l'agenda de recherche des firmes pharmaceutiques ; nous pouvons nous attendre à une croissance tronquée des connaissances biomédicales. La responsabilité des médecins ne s'en trouve qu'accrue. Nous ne pouvons faire que résister à un impact trop important de l'industrie parce qu'elle génère et dirige elle-même la recherche. Par exemple en continuant à poser des questions non résolues mais tout autant en exigeant l'accessibilité aux données de recherche rassemblées par tout groupe de recherche et donc aussi par les firmes. Gøtzsche et Jørgensen décrivent avec force détails comment ils ont pendant un peu plus de 4 ans couru après des études non publiées concernant le rimonabant et l'orlistat avant que l'EMA ne libère ces données¹⁰. Persister dans son exigence d'accessibilité et de transparence se voit donc récompensé.

Références

1. van Driel ML, De Sutter A, De Maesseneer J, Christiaens T. Searching for unpublished trials in Cochrane reviews: is it worth the effort? A retrospective analysis. The implementation of evidence in clinical care. Chent 2007. Department of General Practice and Primary Health Care.
2. Michiels B. Chercheurs de la Cochrane menés en bateau. MinervaF 2010;9(9):101.
3. Kaiser L, Wat C, Mills T, et al. Impact of oseltamivir treatment on influenza related lower respiratory tract complications and hospitalizations. Arch Intern Med 2003;163:1667-72.
4. Godlee F, Clarke M. Why don't we have all the evidence on oseltamivir? BMJ 2009;339:b5351.
5. Godlee F. We want raw data, now. BMJ 2009;339:b5405.
6. Fauchier L, Pierre B, de Labriolle A, et al. Antiarrhythmic effect of statin therapy and atrial fibrillation. A meta-analysis of randomized controlled trials. J Am Coll Cardiol 2008;51:828-35.
7. Liu T, Li L, Korantzopoulos P, et al. Statin use and development of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and observational studies. Int J Cardiol 2008;126:160-70.
8. Rahimi K, Emberson J, McGale P, et al; PROSPER Executive. Effect of statins on atrial fibrillation: collaborative meta-analysis of published and unpublished evidence from randomised controlled trials BMJ 2011;342:d1250.
9. Eyding D, Lelgemann M, Grouven U, et al. Reboxetine for acute treatment of major depression: systematic review and meta-analysis of published and unpublished placebo and selective serotonin reuptake inhibitor controlled trials. BMJ 2010;341:c4737.
10. Gøtzsche PC, Jørgensen AW. Opening up data at the European Medicines Agency. BMJ 2011;342:d2686.