



Gabapentine : le trouble, encore

Le procès étatsunien contre la firme qui avait assuré la promotion de la gabapentine hors indications reconnues nous avait déjà beaucoup appris sur la stratégie utilisée pour induire des prescriptions dans ces domaines¹ : organisation de séances de formation médicale continue avec l'aide de tiers rémunérés, collaboration de leaders d'opinion devant communiquer des messages favorables pour la gabapentine à leurs confrères, fausse recherche encourageant les prescripteurs cibles à participer à cette recherche, recours à des sociétés de communication médicale pour élaborer et publier des articles concernant la gabapentine dans les revues médicales, mais aussi pour faire disparaître les études non favorables au médicament.

Une nouvelle publication² basée sur les révélations de ce procès nous en apprend davantage sur les études utilisées par la firme lors de la promotion hors indications de la gabapentine. Les auteurs ont identifié 21 études et pour 18 d'entre elles, ils ont pu les comparer aux protocoles initiaux ainsi qu'à des rapports internes de la firme. Dans 8 des 12 études publiées, le critère primaire présenté diffère de celui décrit dans le protocole. Si un rapport interne à la firme montrait un résultat non statistiquement significatif ($p \geq 0,05$) pour le critère primaire défini dans le protocole, ou bien ce critère n'était pas complètement mentionné ou bien il était remplacé dans la publication. Parmi les 8 études avec résultats significativement favorables à la gabapentine publiées, le critère primaire était modifié dans 5 d'entre elles. Les publications étaient donc fort sélectives au niveau des résultats mentionnés. Cette tromperie des prescripteurs est évidente quand ils doivent établir un jugement sur l'intérêt d'un médicament en dehors de ses indications reconnues. En va-t-il de même pour des médicaments promotionnés dans leurs indications validées ?

Critères publiés non enregistrés

Nous avons déjà commenté dans *Minerva*³, certaines manipulations au niveau d'échanges entre critères primaires et secondaires par des auteurs dans leur conclusion d'un abstract pour présenter les résultats d'une étude comme favorables. Il était cependant possible, en lisant attentivement l'article publié et en consultant la prépublication du protocole, de s'apercevoir de cette supercherie. Ce traçage n'est cependant pas toujours aussi aisé.

Une recherche systématique, dans les 10 revues médicales à Impact Factor le plus élevé, de RCTs publiées en 2008 dans les domaines de la cardiologie, de la rhumatologie et de

la gastroentérologie⁴ nous montre qu'un critère primaire clairement spécifié n'était initialement adéquatement enregistré que dans 45,5% des cas. L'enregistrement de ces études largement diffusées est très souvent insuffisant : absence d'enregistrement dans 28% des cas, enregistrement après la fin de l'étude dans 14% des cas, enregistrement sans description (ou avec description imprécise) du critère primaire dans 12% des cas, ou même cumul de certaines de ces anomalies.

Critères enregistrés modifiés

La recherche systématique précitée⁴ observe aussi qu'en cas d'enregistrement correct, près d'un tiers des publications montrent des différences entre les critères enregistrés et ceux qui sont publiés. Quand l'influence de cette modification peut être correctement évaluée, dans 83% des cas c'est en faveur de résultats statistiquement significatifs.

Une autre recherche récente⁵ analyse les RCTs publiées sur 6 mois dans les « big five ». Elle ne reprend que les publications avec données d'enregistrement accessibles, avec des résultats pouvant être analysés et exclut les publications secondaires. Elle montre que le critère primaire est modifié dans 31% des cas, le plus souvent par suppression parfois par addition d'éléments dans un critère composite, plus rarement par la promotion d'un critère secondaire au titre de primaire. Les critères secondaires sont encore plus fréquemment modifiés : 70% des cas, avec des procédés semblables (y compris déclassement d'un critère initialement primaire). Les auteurs de cette recherche ne constatent pas de différence entre les études financées par l'industrie pharmaceutique et celles à financement annoncé comme non commercial... ce qui n'est guère rassurant.

Absence de conclusion fiable pour la pratique

Ces observations répétées sur des manipulations fréquentes des critères de jugement dans les publications renommées sont inquiétantes. Cette manipulation peut fausser les conclusions que le praticien peut se forger à la lecture des résultats d'une étude par rapport aux résultats statistiquement significatifs ou non réellement observés pour des critères qui devraient toujours être bien définis initialement. Il faudrait contraindre les revues médicales et leur comité de lecture de pairs, d'exiger la prépublication du protocole d'étude avant son initiation et de donner, lors de sa publication, une appréciation du strict respect d'une mention des résultats pour tous les critères choisis.

1. Chevalier P, De Meyere M. La formation médicale sans tain : la promotion de la gabapentine. [Editorial] *MinervaF* 2007;6(4):49.
2. Vedula SS, 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.
3. Lemiengre M, van Driel M. Marketing de critères primaires et secondaires. [Editorial] *MinervaF* 2006;5(6):81.

4. Mathieu S, Boutron I, Moher D, et al. Comparison of registered and published primary outcomes in randomized controlled trials. *JAMA* 2009;302:977-84.
5. Ewart R, Lausen H, Millian N. Undisclosed changes in outcomes in randomized controlled trials: an observational study. *Ann Fam Med* 2009;7:542-6.

