Dessiner la société par le droit

Mapping Society Through Law

Sous la direction de
Ysolde Gendreau
Editor

Les Éditions Thémis

CRDP
Université de Montréal

LES CONFLITS D'INTÉRÊTS DANS LE TEMPLE DE LA SCIENCE MÉDICALE : DIAGNOSTIC ET OPTIONS THÉRAPEUTIQUES

Trudo LEMMENS*

INTRODUCTION 79

I. L'AFFAIRE GELSINGER: UN CAS RÉVÉLATEUR 81

II. UN NOUVEAU CONTEXTE POUR LA RECHERCHE MÉDICALE 85

III. L'IMPACT SUR LA PROTECTION DES SUJETS DE RECHERCHE 91

IV. L'INTÉGRITÉ DE LA RECHERCHE REMISE EN QUESTION 94

V. L'IMPACT SUR LA PROTECTION DES CONSOMMATEURS ET LA SANTÉ PUBLIQUE 98

VI. QUELLES SOLUTIONS POUR L'AVENIR? 103

---

* Membre (2003-2004), School of Social Science, Institute for Advanced Studies, Princeton et Professeur de droit, Université de Toronto. L'auteur tient à remercier très sincèrement Mireille Lacroix, assistante de recherche et membre du Research Ethics and Regulation Group à la faculté de droit de l'Université de Toronto et Guillaume Roduit, Séverine Boillat et Vincent Stauffer, collaborateurs scientifiques de l'Institut du Droit de la Santé (IDS) de l'Université de Neuchâtel, pour leur relecture critique et efficace de cet article, ainsi que les membres de l'auditoire à Neuchâtel et à Montréal pour les discussions lors de la présentation d'une version précédente de ce texte. Il tient également à exprimer sa reconnaissance à Dominique Sprumont et à l'IDS pour leur accueil chaleureux à Neuchâtel, et à Ysolde Gendreau et le Centre de recherche en droit public de l'Université de Montréal, pour l'hospitalité montréalaise. Il est aussi reconnaissant envers Génome Canada (L'Institut Génomique de l'Ontario) pour des subventions de recherche.

Au Canada, comme dans plusieurs autres pays industrialisés, la question de savoir si, et le cas échéant, jusqu'à quel point doit-on réglementer ou superviser la recherche biomédicale a animé des débats universitaires et politiques depuis quelque temps. Tout comme cela s'est produit dans d'autres pays, certaines controverses entourant plusieurs de nos institutions médicales les plus réputées ont graduellement contribué à faire avancer l'idée que les protocoles de recherche doivent être évalués par des comités d'éthique de la recherche afin d'assurer le respect des droits des sujets de recherche et afin d'empêcher que ces derniers soient exposés à des risques inacceptables[1].

Maintenant qu'il est indiscutable que ces comités ont un certain rôle à jouer, le débat concernant la réglementation de la recherche est maintenant plutôt centré sur deux aspects assez divergents. D'une part, des rapports et des publications scientifiques ont mis en question l'efficacité de l'évaluation des protocoles de recherche, la compétence des comités d'éthique, leur statut juridique et réglementaire, et la supervision exercée par les agences de subvention et d'autres agences gouvernementales impliquées dans la recherche médicale[2]. D'autre part, de nouvelles formes de recherche biomédicale ont provoqué des débats à travers le monde quant à la justesse des interventions législatives et réglementaires et à la restriction de certaines formes de recherche. C'est particulièrement le cas pour la recherche génétique et la recherche sur les cellules souches, dont certaines applications ont soulevé un tollé à cause de leur présumée capacité de transgresser les frontières de l'humanité, touchant ainsi à des valeurs fondamentales de notre société.

---

1 Hubert DOUCET, *L'Éthique de la recherche : Guide pour le chercheur en science de la santé*, Montréal, P.U.M., 2002, p. 51-72. Kathleen C. GLASS et Trudo LEMMENS, *Research Involving Humans*, dans Jocelyn DOWNIE, Timothy CAULFIELD et Colleen M. FLOOD (dir.), *Canadian Health Law and Policy*, 2e éd., Toronto, Butterworths, 2002, p. 459 aux pages 462-466.

2 Michael MCDONALD et autres, *Gouvernance de la recherche en santé avec des sujets humains*, Ottawa, Commission du droit du Canada, 2003. (http://www.cdc.gc.ca/fr/themes/gr/hrish/hrish_main.asp); OFFICE OF INSPECTOR GENERAL, *Institutional Review Boards : A Time for Reform*, Washington DC, Department of Health and Human Services, 1998; Daniel D. FEDERMAN, Kathi E. HANNA et Laura LYMAN RODRIGUEZ (dir.) *A Systems Approach to Protecting Research Participants*, Washington DC, National Academies Press, 2003; NATIONAL BIOETHICS ADVISORY COMMITTTEE, *Ethical and Policy Issues in Research Involving Human Participants,* Bethesda, National Bioethics Advisory Commission, 2001.

La recherche sur les cellules souches embryonnaires, par exemple, a réouvert, d'une certaine façon, les débats sur le statut moral de l'embryon humain et sur les limites des techniques de reproduction assistée. Pensons par exemple à la possibilité de créer des chimères, en introduisant des cellules animales dans un embryon humain. Même s'il existe un désaccord profond quant aux formes de recherche qui devraient être interdites et quant à la réglementation à adopter, l'annonce par certains chercheurs peu scrupuleux qui essayaient d'être les premiers à cloner une personne humaine, entre autres ceux du groupe de la secte des Raëliens, a convaincu la plupart des chercheurs ainsi que le public de la nécessité d'imposer certaines limites et un contrôle à la fois plus ferme et plus efficace.

C'est dans ce cadre que se situe le débat sur le projet de loi C-13 concernant la procréation assistée[3], qui introduira pour la première fois au Canada des sanctions criminelles dans le contexte de la recherche médicale et qui mènera à l'établissement d'une agence de contrôle fédérale ayant le pouvoir de réglementer et d'imposer des mesures disciplinaires aux chercheurs et aux institutions de recherche, y compris les compagnies privées impliquées dans la recherche sur les cellules souches[4]. Certains commentateurs font valoir que le risque d'abus que posent les extrémistes dans le contexte du clonage humain est un mauvais guide pour l'élaboration d'un cadre réglementaire[5]. Cependant, d'autres défendent l'adoption d'une interdiction absolue accompagnée de sanctions criminelles[6]. Tous semblent néanmoins accepter qu'il est souhaitable d'imposer certaines restrictions.

---

3 *Loi concernant la procréation assistée*, Projet de loi nº C-13 (adopté le 28 octobre 2003), 2e session, 37e législature, qu'on peut trouver à : http://www.hc-sc.gc.ca/francais/media/communiques/2003/2003_81.htm et http://www.parl.gc.ca/37/2/parlbus/chambus/house/status/status1-f.html

4 Pour une discussion de ce projet, voir Angela CAMPBELL, « Defining a policy rationale for the criminal regulation of reproductive technologies », vol.17, nº 1, *Health Law Review*, 26.

5 Timothy CAULFIELD, « Bill C-13 The Assisted Human Reproduction Act : Examining the arguments against a regulatory approach », vol.17, nº 1, *Health Law Review*, nº 1, 20; Bartha Maria KNOPPERS et Timothy CAULFIELD, « Don't make science into a crime : criminal law is too blunt a tool to cope with genetic research » (20 août 2001), *Globe and Mail* (disponible à : http://www.stemcellnetwork.ca/news/articles.php?id=51).

6 Françoise BAYLIS et Jocelyn DOWNIE, « A proposed law is right to criminally ban human cloning », (3 juillet 2002), *Globe and Mail* (disponible à http://www.stemcellnetwork.ca/news/articles.php?id=106); Françoise Baylis et Jocelyn Downie, « Cloning for stem cell research unnecessary and dangerous », (3 février 2003) *The Hill Times*

Sans vouloir diminuer l'importance de ce débat, je ne veux discuter ici ni des limites souhaitables de cette forme de recherche spécifique ni de la question de savoir si les sanctions criminelles du projet de loi C-13 sont souhaitables. Je tiens pour acquis qu'il est souhaitable d'exercer un contrôle sur la recherche sur les cellules souches. Je veux plutôt élargir le débat et démontrer que ce n'est pas seulement dans le domaine de la recherche sur les cellules souches ou du clonage humain qu'une réglementation est souhaitable. Je veux démontrer que les développements dans le domaine de la recherche biomédicale, ou plutôt dans le contexte de la recherche en général, exigent des changements fondamentaux dans la façon dont la recherche est réglementée et évaluée au Canada et ailleurs.

Ce chapitre vise d'abord à démontrer l'impact de la commercialisation sur la recherche biomédicale. Utilisant quelques exemples de controverses récentes, je montrerai jusqu'à quel niveau les conflits d'intérêts peuvent s'accumuler dans le domaine de la recherche et j'examinerai les controverses qu'ils ont créées dans ces cas concrets. Je discuterai ensuite du rôle que jouent non seulement les compagnies privées, mais aussi les agences de subvention gouvernementales dans ce développement. Par la suite je parlerai des conséquences générales de la commercialisation de la recherche. Je montrerai comment la commercialisation peut affecter l'intégrité de la recherche et quel en est l'impact sur la protection des sujets humains ainsi que sur le consommateur en général. Cette discussion illustrera, selon moi, la nécessité d'améliorer de façon draconienne l'évaluation et le contrôle de la recherche. La dernière partie de ce chapitre traitera des initiatives dans ce domaine et suggèrera certaines approches possibles.

I. L'AFFAIRE GELSINGER : UN CAS RÉVÉLATEUR

Un des incidents les plus controversés de ces derniers temps dans le domaine de la recherche s'est produit à l'Université de Pennsylvanie, un établissement universitaire renommé des États-Unis, en septembre 1999.

(disponible à http://www.stemcellnetwork.ca/news/articles.php?id=129); Patricia BAIRD, « To clone or not to clone : replicating a human body is going too far », (31 mai 2002) *Ottawa Citizen*, (disponible à http://www.stemcellnetwork.ca/news/articles.php?id=45. Voir aussi A. CAMPBELL, *loc. cit.*, note 4, qui supporte l'utilisation des sanctions criminelles, même si elle est d'avis que le texte du projet de loi ne justifie pas suffisamment la raison d'être de ces sanctions.

Jesse Gelsinger y a perdu la vie lors d'une expérimentation clinique impliquant l'utilisation d'un nouveau vecteur génique, l'*adenovirus*[7]. Bien qu'il souffrait d'une déficience partielle d'ornithine transcarbamylase (OTC), une maladie du foie assez rare et potentiellement mortelle, il réussissait à la contrôler grâce à un régime adapté et à la prise de médicaments. Son père, qui témoignait récemment de son expérience lors d'une conférence sur la protection des sujets humains à l'Université de Toronto, expliquait que Jesse avait choisi de participer à cette expérience pour des motifs purement altruistes[8]. Sachant combien d'enfants mouraient de cette maladie, il espérait aider la médecine pour donner à ces enfants ce que la médecine lui avait aussi donné : un certain contrôle de sa maladie et l'espoir d'une vie normale. Même après la mort de son fils, Paul Gelsinger a pendant longtemps continué à défendre les chercheurs impliqués dans l'affaire, qualifiant cette mort de tragédie personnelle qui ne diminuait en rien la validité de la recherche et la nécessité de recruter des volontaires pour ce genre d'expériences. Mais l'enquête entreprise par la Food and Drug Administration (FDA) suite au décès de Jesse a profondément changé son opinion. Paul Gelsinger est devenu un des défenseurs les plus convaincus de la nécessité d'un meilleur système de protection des sujets humains aux États-Unis. Le cas de Gelsinger, bien que concernant la thérapie génique, mérite d'être considéré dans le contexte des applications cliniques d'autres formes de recherche.

L'enquête a mis en lumière des manquements déontologiques considérables ainsi que plusieurs violations des règlements applicables dans le déroulement normal d'un protocole de recherche. Dans sa lettre du 8 février 2002, écrite au terme d'une longue enquête et en réponse au D[r] Wilson, Dennis E. Baker – l'« Associate Commissioner for Regulatory Affairs » du Centre for Drug Evaluation and Research de la FDA – énumère les violations[9]. D'abord, selon la FDA, le D[r] Wilson a manqué à son devoir géné-

---

7 Jesse A. GOLDNER, « Dealing with conflicts of interest in biomedical research : IRB oversight as the next best solution to the abolitionist approach », (2000) 8 *Journal of Law, Medicine and Ethics*, 379.

8 Paul GELSINGER, « Uninformed Consent : Lessons from Jesse Gelsinger's Tale » dans Trudo LEMMENS et Duff WARING (dir.), *New Directions in Biomedical Research : Regulation, Conflict of Interest and Liability*, Toronto, University of Toronto Press, à paraître.

9 Lettre de Dennis E. Baker à James M. Wilson, *Notice of Opportunity for Hearing*, (8 février 2002), disponible à http://www.fda.gov/foi/nooh/Wilson.pdf.

ral de protéger les droits, la sécurité et le bien-être des sujets. Plusieurs sujets de recherche ont continué à recevoir des traitements expérimentaux alors que le protocole de recherche indiquait qu'ils auraient dû être retirés. Même si la lettre ne mentionne pas son nom, Jesse Gelsinger lui-même, comme d'autres sujets, n'aurait pas dû être inclus dans la recherche, car sa condition physique ne correspondait pas aux critères d'inclusion. La FDA indique aussi que le Dr Wilson a manqué à son devoir de soumettre des rapports précis sur la sécurité de l'étude. La lettre confirme ce qui a été rapporté dans d'autres publications suite à la mort de Gelsinger : les chercheurs n'avaient pas informé Jesse Gelsinger ni la FDA que plusieurs sujets de recherche avaient subi des effets secondaires sérieux. Et il y avait encore d'autres violations de l'obligation d'obtenir un consentement éclairé : les chercheurs n'avaient pas divulgué le fait que quatre singes étaient morts avant qu'ils entreprennent les essais cliniques sur les humains.

L'histoire de Gelsinger indique clairement les failles potentielles d'un système qui se fie trop à l'intégrité et au professionnalisme des chercheurs individuels et qui ne vérifie pas si ceux-ci respectent leurs obligations réglementaires. Il est intéressant de noter que, suite à la mort de Jesse Gelsinger, le National Institutes of Health (NIH) rappelait aux chercheurs impliqués dans la recherche sur les thérapies géniques leur obligation de rapporter les effets indésirables graves. Le nombre de rapports, presque inexistants avant ce décès, grimpait jusqu'à 652 immédiatement après[10]. Cette tragédie et les enquêtes subséquentes montrent clairement qu'on doit améliorer les systèmes de contrôle des procédures de consentement, du déroulement des essais cliniques et des rapports des effets indésirables graves. Dans le tollé soulevé par l'affaire Gelsinger, on a par exemple dénoncé le fait que le Recombinant DNA Advisory Committee, l'organisme de contrôle que le NIH avait établi en 1975 pour superviser la recherche sur les sujets humains impliquant le transfert de gènes, avait largement perdu ses pouvoirs et son rôle d'organisme d'évaluation. La controverse a démontré que le système de contrôle avait été affaibli plutôt que renforcé au cours des années précédentes.

Mais il est encore plus intéressant de se pencher sur les facteurs qui ont, selon toute vraisemblance, contribué à la violation des procédures de consentement et de l'obligation de rapporter. Enfin, aucun système de contrôle n'étant infaillible, il est important de se pencher sur les conditions qui

---

10 Deborah BORFITZ, « Quantifying Risk in Clinical Trials », (2001) 8 *Centerwatch*, 1-7.

augmentent le risque de violations. Il vaut mieux prévenir les violations en évitant les pressions qui les stimulent, que de sanctionner après les faits.

Dans le cas de Gelsinger, plusieurs éléments créent au moins l'impression que les intérêts financiers en jeu ont contribué à l'attitude critiquable des chercheurs. L'institut où se déroulait la recherche était largement subventionné par une compagnie de biotechnologie, GENOVO, qui lui avait donné une somme de 20 millions de dollars pour une période de cinq ans. La période de renouvellement des fonds approchait et il est évident que des résultats prometteurs auraient eu un effet positif sur l'octroi d'une nouvelle subvention. Le Dr Wilson – directeur de l'Institut et chercheur principal de l'étude controversée – détenait 30 % des actions de GENOVO. La participation de l'Université de Pennsylvanie s'élevait à 15 %, tandis que plusieurs employés de l'Institut avaient aussi investi dans la compagnie. L'ancien doyen de la Faculté de médecine – qui avait engagé le Dr Wilson en son temps – détenait, quant à lui, un brevet sur le vecteur utilisé dans la recherche. Le Dr Wilson a avoué qu'il aurait pu gagner 13,5 millions de dollars en vendant ses actions de GENOVO, alors que la valeur de la part détenue par l'Université avait été évaluée à 1,4 millions de dollars[11].

Cette situation n'est pas unique. C'est pour cette raison que le cas de Gelsinger a sa place dans le contexte du débat sur la réglementation de la recherche biomédicale. La recherche médicale liée au développement de la biotechnologie se déroule dans un environnement où les investissements privés et les intérêts commerciaux sont omniprésents.

Un autre exemple du contexte de la recherche biomédicale moderne illustre également cette situation. Une lettre de la FDA en date du mois de novembre 2002 indique ainsi l'intention de l'agence de retirer le statut de chercheur clinique au Dr Peter C. Law, le président-directeur général de la Cell Therapy Research Foundation et de la Cell Transplants International (spécialisées dans la recherche sur le transfert de myoblastes, la *Myoblast Transfer Therapy*). Dans cette lettre , la FDA énumère certaines des violations commises par le Dr Law dans sa recherche, celles-ci rejoignant certaines violations observées dans l'affaire Gelsinger. La lettre révèle que des personnes souffrant de dystrophie musculaire devaient dépenser jusqu'à 150 000 $ afin d'accéder à cette thérapie encore expérimentale et ce, avant même de donner leur consentement éclairé. Cell Therapy International continue à se présenter sur le réseau Internet comme une entre-

11 J.A. GOLDNER, *loc. cit.*, note 7.

prise florissante, ayant son siège à Memphis et des filiales en Arizona, à Singapour, au Brésil et en Corée du Sud. Le site Web annonce aussi qu'en janvier 2003 – à peine deux mois après la lettre de la FDA! – une première allogreffe de myoblastes humains (*allograft injection of human myoblasts*) dans un cœur humain était exécutée à Moscou par un chirurgien russe en présence du Dr Law, et que cette opération était subventionnée par Cell Transplants International[12]. Le fait que le Dr Law ait écrit un rapport sur une expérience avec des myoblastes de Cell Therapy International à Singapour suggère aussi qu'il continue à être impliqué au moins dans la promotion de ces recherches, même si la compagnie indique que d'autres chercheurs exécutent ces procédures[13].

II. Un nouveau contexte pour la recherche médicale

Ces cas cités pourraient être qualifiés d'exceptionnels, mais ils indiquent que la commercialisation de la recherche et les intérêts financiers accrus créent des conditions propices à différentes formes d'abus. On peut espérer que la plupart des chercheurs n'agissent pas de la même façon. Il reste que les chercheurs sont de plus en plus confrontés avec des pressions comparables, et que certains ne vont pas avoir la force et l'intégrité de résister. Quand on évoque la nécessité d'améliorer la réglementation bancaire ou de la Bourse, il ne semble pas très convainquant d'invoquer que la plupart des participants dans cette partie de l'industrie sont des personnes honnêtes et de bonne foi. De la même façon, invoquer l'intégrité de la plupart des chercheurs est un mauvais argument pour défendre le *statu quo*. La recherche médicale de haute technologie semble de plus en plus confrontée à ces risques liés aux conflits d'intérêts. En général, la recherche biomédicale fait partie d'une des industries les plus profitables. Même si l'industrie développée autour de la recherche en génétique et sur les cellules souches n'a pas encore rempli ses promesses et a même connu quelques problèmes dernièrement, c'est un domaine d'investissement et de spéculation recherché. Cela implique donc que ces investissements soient sujets aux mêmes tensions et dynamiques que d'autres secteurs de développement économique, et que les leçons tirées du scandale Enron aux États-Unis devraient aussi être appliquées à la biotechnologie. Ce n'est peut-être

---

12 Voir http://www.celltherapy.com/allograft.html.

13 Peter K. LAW, « Concomitant Angiogenesis/myogenesis in the regenerative heart », (2002) *Business Briefing : Future Drug Discovery*, 64-68.

pas un hasard si le dernier scandale impliquant des délits d'initiés aux États-Unis, mettant en cause la célèbre animatrice de télévision Martha Stewart concerne une firme de biotechnologie, ImClone.

Les chercheurs ne sont clairement pas à l'abri de cette réalité commerciale, qui affecte directement la recherche médicale. Une analyse récente indiquait que le prix des actions cotées en Bourse des compagnies pharmaceutiques fluctuent en corrélation directe avec les résultats de la recherche clinique sur des produits pharmaceutiques, et cela au moment même où ces résultats ne sont connus que par les chercheurs[14]. En d'autres termes, certains chercheurs ou membres du personnel impliqués dans la recherche se livrent à des opérations d'initiés, tout comme cela se produit dans d'autres domaines de la Bourse. Il y a de quoi s'inquiéter que la possibilité de faire un profit phénoménal avec des manipulations des prix d'actions puisse avoir un impact négatif sur le comportement des chercheurs et sur l'intégrité de la recherche. Ceci démontre aussi clairement que la recherche biomédicale ne peut plus être qualifiée d'entreprise purement humanitaire ayant comme seul but l'amélioration de la condition humaine ou la satisfaction d'une curiosité scientifique. La recherche se déroule de plus en plus dans un environnement potentiellement affecté par des situations parasitaires du genre Enron. Peut-on sérieusement prétendre qu'il y a peu de risques qu'un chercheur qui voit pendre au bout de son nez un chèque de 1 million de dollars ou plus se laisse influencer pour « pousser » des sujets de recherche à participer à des expériences litigieuses ou pour falsifier des résultats négatifs qui pourraient nuire à l'approbation d'une nouvelle thérapie?

L'affaire Gelsinger nous montre aussi que la commercialisation et les problèmes potentiels liés à ce développement affectent les universités. Non seulement doit-on constater que de plus en plus de recherches se déroulent en milieu commercial, mais il est aussi clair que la séparation traditionnelle entre les applications commerciales de la recherche et la recherche fondamentale dans les milieux universitaires n'existe plus. Aux États-Unis, c'est la loi Bayh-Dole[15] qui est largement responsable du fait que les universités soient devenues des acteurs importants sur le « marché » de la recherche. Cette loi a permis et a même encouragé les universités à obtenir

---

14 Christopher B. OVERGAARD, Roelof A. VAN DEN BROEK, Jung-Hoon KIM et Allan S. DETSKY, « Biotechnology stock prices before public announcements : evidence of insider trading? », (2000) 48 *Journal of Investigative Medicine*, 118.

15 35 U.S.C. §§ 200ss (1980).

des droits de propriété intellectuelle pour des inventions créées lors de recherches subventionnées par l'État. La loi Bayh-Dole est généralement citée comme la source de la commercialisation croissante des universités[16]. Ce développement a eu des répercussions dans d'autres pays, y compris en Europe, où les gouvernements et les institutions se sont sentis forcés de suivre ces développements qui ont apporté aux institutions universitaires américaines des fonds de recherche inconnus auparavant[17].

L'approche des agences de subventions de recherche qui accompagne ces développements contribue également à une augmentation des situations de conflits d'intérêts. En Amérique du Nord, ces agences rendent l'octroi de fonds de recherche de plus en plus dépendant des retombées économiques potentielles et exigent même de plus en plus que les candidats aux subventions obtiennent également des fonds privés (*matching funding*) pour un montant équivalent aux subventions des agences publiques. Ceci se place aussi dans un contexte de développement au niveau gouvernemental. Par exemple, les fonds de recherche biomédicale sont de plus en plus compris dans les budgets des départements impliqués dans le développement économique et les documents émanant des départements de santé accentuent souvent les implications économiques des changements dans la réglementation de la recherche médicale.

Au Canada, par exemple, des chercheurs impliqués dans la recherche sur les cellules souches se sont réunis pour former un « Réseau de cellules souches » et ont obtenu des subventions d'une agence fédérale de subvention, les « Réseaux des centres d'excellence ». Ces réseaux sont « des partenariats uniques entre les universités, l'industrie, le gouvernement et les organismes gouvernementaux qui visent à transformer la recherche et le talent entreprenarial canadien en avantages socio-économiques pour tous les Canadiens »[18]. Le but de ces réseaux est clairement lié tant au dévelop-

---

16 Justin E. BEKELMAN, Yan LI et Cary P. GROSS, « Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research », (2003) 289 *Journal of the American Medical Association*, 463; James Robert BROWN, « Funding, objectivity and the socialization of medical research », (2002) 8 *Science and Engineering Ethics* 295.

17 Pour une discussion détaillée de ces développements, voir David BLUMENTHAL, Nancyanne CAUSINO, Eric G. CAMPBELL et autres, « Relationships between academic institutions and industry in the life sciences—an industry survey », (1996) 334 *New England Journal of Medicine*, 368–374; E. PRESS et J. WASHBURN « The kept university », (2000) 285 *Atlantic Monthly*, 39-54.

18 Voir le site Web des Réseaux, http://www.nce.gc.ca/about_f.htm.

pement économique qu'à l'amélioration de la santé des Canadiens : « réunir une masse critique de capacité intellectuelle et répondre à des questions de recherches stratégiques jugées vitales pour le développement socio-économique du Canada »[19]. Comme d'autres agences de subvention, le partenariat avec l'industrie et le développement de liens étroits avec des compagnies de biotechnologie sont des facteurs déterminants pour mesurer le succès de ces réseaux. Les réseaux promeuvent également le co-investissement public/privé et l'obtention de brevets sur les inventions. Le « Réseau de cellules souches » étudie actuellement la possibilité de fonder une compagnie dans laquelle tous les chercheurs du réseau auraient des actions. Il sera intéressant de voir comment le Réseau pourra éviter les conflits d'intérêts inhérents à ce genre de commercialisation.

D'autres agences de subventions suivent la même approche. Génome Canada, par exemple, a reçu un budget de 375 millions de dollars du gouvernement fédéral « afin de coordonner à l'échelle nationale la recherche en génomique et en protéomique, et en vue d'assurer la position du Canada comme chef de file mondial en recherche en génomique et protéomique dans des domaines clés comme l'agriculture, l'environnement, les pêches, la foresterie et la santé humaine »[20]. Un de ses objectifs explicites est de « créer et générer des avantages économiques, industriels et sociaux pour le Canada »[21]. Afin de promouvoir la collaboration entre les centres universitaires et l'industrie, Génome Canada exige que les chercheurs obtiennent un financement équivalent d'une autre source. Chaque dollar investi par l'organisme de subvention doit être contrebalancé par un autre investissement. Même si cet investissement ne doit pas explicitement être d'une source commerciale, il est clair qu'il existe peu d'alternatives pour des subventions aussi considérables. De plus, l'obtention de brevets et le potentiel commercial sont aussi identifiés comme des facteurs très importants dans l'octroi de subventions.

Il faut dire que ces deux agences de subvention appuient également la recherche sur les problèmes sociaux, environnementaux, éthiques et juridiques, et ceci pour des montants presque sans précédents. Ainsi, ils sti-

---

19 *Ibid.*

20 http://www.genomecanada.ca/genomeCanada/mission.asp?l=f. Voir également Jocelyn DOWNIE, « Contemporary Health Research : A Cautionary Tale » (2003) 1 *Health Law Journal*, 1, 14-15 [édition spéciale].

21 *Ibid.*

mulent aussi le débat sur la réglementation de la recherche, y compris le débat sur les conflits d'intérêts, dont ce texte fait témoignage. Ce qui surprend, c'est que dans ce domaine, la collaboration avec l'industrie est également encouragée et parfois presque inévitable, par exemple à cause du critère de financement équivalent appliqué par les agences de subventions. En demandant du financement équivalent pour des subventions plus que considérables, les chercheurs sont poussés à chercher des fonds là où il y en a le plus : dans le secteur privé[22]. Ainsi on peut voir des compagnies pharmaceutiques et de biotechnologie cosubventionner la recherche sur le rôle de l'industrie biotechnologique pour résoudre les problèmes de santé et de l'environnement. Il y a des arguments pour défendre ce système de financement par l'industrie. On pourrait argumenter qu'il est important de travailler avec l'industrie sur ces questions et qu'il faut mieux influencer le débat de l'intérieur, en collaboration avec l'industrie, que de prendre la voie de la confrontation. Selon moi, des subventions par l'industrie dans ce domaine remettent en question l'indépendance même de ceux qui devraient se livrer à une analyse critique de ces développements. Quand on voit que le financement par l'industrie a un impact sur la recherche médicale, il est difficile de prétendre que le même phénomène n'affecte aucunement la recherche sur les questions sociales, d'environnement, de bioéthique et de droit. Comme la recherche sur les questions d'éthique est moins concrète, beaucoup plus influencée par des valeurs, et implique la formulation d'opinions qui ne peuvent pas être vérifiées par observation physique, il est simplement plus difficile de déterminer si cette recherche est influencée par la source de financement. Nous considérons qu'il est alors encore plus important de sauvegarder l'indépendance dans ce domaine de la recherche.

En plus, il y a un souci plus général, lié au niveau des subventions. Carl Elliott indique dans son récent livre, *Better Than Well*, comment l'industrie pharmaceutique à été capable de contribuer à la création de nouvelles maladies, et conséquemment à des marchés pour leurs médicaments, simplement en contribuant aux mouvements de groupes de patients qui s'occupent eux-mêmes, inconsciemment, de la promotion et de la reconnaissance

22 Même s'il y a des chercheurs, comme l'auteur de ce texte, qui n'acceptent pas de financement direct de l'industrie pour des projets spécifiques, ils doivent souvent se joindre à des conglomérats d'autres chercheurs qui en ont pour obtenir des fonds de recherche. En fait, ils profitent de cette façon du fait que d'autres chercheurs en acceptent.

de la maladie[23]. De la même façon, subventionner la réflexion éthique et juridique dans le domaine de la biotechnologie contribue directement à promouvoir la notion que la biotechnologie est la force la plus importante dans le domaine de la santé. Avec ce commentaire, je ne veux pas du tout questionner l'intégrité des agences de subvention ou des utilisateurs de fonds et douter de leur intention de vouloir promouvoir une réflexion critique. L'influence des fonds de recherche est subtile. Je veux simplement indiquer que les subventions de ce genre, dans un domaine ou l'intérêt public n'est pas clairement séparé des intérêts privés, peuvent aussi avoir des conséquences dont on n'est pas vraiment conscient. Ils peuvent déterminer le sujet du débat, par exemple dans le domaine de la bioéthique. Ces subventions peuvent pousser des chercheurs à quitter d'autres domaines de réflexion pour se concentrer sur un domaine dans lequel ils peuvent obtenir des fonds de recherche[24]. Même si la pauvreté, la violence et les blessures causées par les armes à feu sont des problèmes de santé beaucoup plus importants que le clonage dans la vie des Américains, ce dernier sujet fait l'objet d'un plus grand nombre d'études simplement à cause de la distribution des fonds de recherche. La même chose se produit au Canada. Même si l'accès aux soins adéquats pour les malades mentaux, ou la santé des peuples aborigènes sont des plus grands problèmes du système de santé canadien, on parle beaucoup plus des questions éthiques liées au dépistage génétique, car il y a plus de subventions dans ce domaine.

Mais revenons à la recherche biomédicale. Notre discussion s'inscrit donc dans un développement général du monde scientifique, caractérisé par une fusion croissante entre les investisseurs privés, les compagnies pharmaceutiques et les milieux universitaires. Pour être compétitif internationalement dans le domaine de la recherche médicale, il semble qu'il soit devenu presque nécessaire pour les universités de participer à cette course aux coinvestissements. Ces fusions ont clairement stimulé la recherche prometteuse en biotechnologie, mais elles ont aussi augmenté plusieurs risques liés d'une part à la protection des sujets humains, et d'autre part à la fiabilité et à l'intégrité de la recherche.

---

23 Carl ELLIOTT, *Better than Well. American Medicine Meets the American Dream*, New York, W.W. Norton, 2003, p. 125-126.

24 Leigh TURNER « The Tyranny of "Genetics" », (2003) *Nature Biotech*, 15.

III. L'IMPACT SUR LA PROTECTION DES SUJETS DE RECHERCHE

D'abord, il ne faut pas oublier que la diminution de la fiabilité de la recherche a un impact général sur la protection des sujets humains. Quand des sujets de recherche participent à des essais cliniques invalides qui ont été effectués en vue d'intérêts privés, ces sujets sont d'abord « utilisés » à des fins commerciales sans en être mis au courant. Ceci constitue une atteinte sérieuse à leur dignité et à leur autonomie. Dans ces circonstances, ils ne sont rien d'autre que les instruments d'une stratégie de commercialisation, de vrais cobayes qui ont l'illusoire impression de contribuer à l'amélioration de la condition humaine. Deuxièmement, comme il a été indiqué ci-dessus, des situations de conflit d'intérêts peuvent contribuer à la création de situations à risques considérables ou à la suppression de l'information sur ces risques dans ces essais cliniques. Troisièmement, non seulement les sujets de recherche, mais le public en général sont en danger si des médicaments ou des thérapies entrent sur le marché suite à une évaluation inadéquate. Ceci montre bien comment l'évaluation de la recherche médicale est fondamentalement liée au système d'approbation des médicaments et des thérapies.

Mais il y a aussi des considérations plus spécifiquement liées à la recherche et à la façon dont les chercheurs se comportent durant la recherche elle-même. Les controverses indiquées ci-dessus suggèrent que les perspectives de profits considérables peuvent pousser des chercheurs à violer leur obligation d'obtenir un consentement éclairé ou peuvent mener à des violations des critères d'inclusion de sujets dans un protocole de recherche. Même dans les cas où des chercheurs n'ont pas un intérêt direct dans les résultats de la recherche, la commercialisation de la recherche a aussi créé d'autres situations où le profit potentiel lié à la recherche peut mener à des résultats semblables. Tout d'abord, le nombre d'essais cliniques a augmenté considérablement, avec, comme conséquence, une concurrence féroce qui s'est développée pour le recrutement des sujets de recherche. Pour donner une idée des pressions ayant cours sur le « marché » des sujets humains, Adil Shamoo a estimé que près de 18 millions de personnes par année participent à la recherche aux États-Unis, soit à peu près 10 % de la population[25]. Ce chiffre inclut toutes les formes de recherche, en milieu universitaire ou dans des essais cliniques commerciaux. Un guide d'infor-

---

25 Adil E. SHAMOO, « Adverse Event Reporting—The Tip of An Iceberg », (2001) 8 *Accountability in Research* 197, 207.

mation de Center-Watch – une compagnie d'information et de services pour l'industrie pharmaceutique spécialisée sur les essais cliniques – indique pour sa part qu'en 1999, 2,8 millions de personnes ont été évaluées en vue de participer à un essai clinique organisé par l'industrie[26]. Nous avons estimé, dans une autre publication, qu'il y a probablement plus d'un million de sujets de recherche au Canada[27]. Et la demande augmente encore. Selon une étude d'impact de la nouvelle réglementation sur les essais cliniques au Canada, le gouvernement a traité plus de 800 demandes pour des essais cliniques en 1998[28]. L'Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments du Canada a estimé pour sa part qu'en 2002, 4000 essais cliniques étaient en cours[29]. Il est difficile d'estimer quelle part de ces essais avait débuté l'année précédente, mais cela semble indiquer une augmentation considérable. Un rapport de l'Inspector General du Department of Health and Human Services des États-Unis indique qu'une moyenne de 4237 sujets de recherche étaient inclus en 1994-1995 dans des essais cliniques concernant des nouvelles applications pour des médicaments; entre 1981 et 1984, la moyenne était seulement de 1321 sujets[30]. Ces nombres reflètent bien l'augmentation considérable de la demande pour les sujets de recherche. Ce n'est alors pas surprenant qu'un vice-président de recherche d'une multinationale pharmaceutique déclarait récemment dans une conférence sur les essais cliniques que le recrutement de patients

---

26 J. A. KROLL (dir.), *An Industry in Evolution*, Boston, Centerwatch, 2001, cité dans Nancy S. SUNG *et al.*, « Central challenges facing the national clinical research enterprise », (2003) 289 *Journal of the American Medical Association*, 1278-1279.

27 Trudo LEMMENS et Paul B. MILLER, « The Human Subjects Trade : Ethical and Legal Issues Surrounding Recruitment Incentives », (2003) 31 *Journal of Law, Medicine and Ethics*, 398, 400.

28 *Règlement modifiant le Règlement sur les aliments et les drogues (1204 – essais cliniques)*, Résumé de l'étude d'impact de la réglementation, C.P. 2001-1042. Gaz. C. 2001.II.1116, p. 1139.

29 INSPECTORAT DE LA DIRECTION GÉNÉRALE DES PRODUITS DE SANTÉ ET DES ALIMENTS, *Politique : Stratégie d'inspection des essais cliniques*, Ottawa, Santé Canada, 2002, (disponible à http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/inspectorate/insp_strat_clin_tria_entire_f.htmlat6).

30 OFFICE OF INSPECTOR GENERAL, *Recruiting Human Subjects : Pressures in Industry-sponsored Research*, Washington DC, Department of Health and Human Services, 2000, p. 12.

était le plus grand facteur de ralentissement des essais cliniques[31]. La pression pour le recrutement des sujets est liée aux coûts créés par les différents délais avant la commercialisation d'un produit. Chaque jour de retard dans la mise en marché d'un médicament populaire fait ainsi perdre des millions aux compagnies pharmaceutiques.

À cause de la demande croissante pour des sujets de recherche, les médecins sont de plus en plus sollicités pour prêter leur concours à cette traque aux sujets de recherche. Aux États-Unis, entre 1988 et 1998, le nombre de médecins a augmenté de 30 000[32]. Le rapport de l'Inspector General des États-Unis indique que le nombre de médecins en pratique privée participant à des recherches cliniques a presque triplé entre 1990 et 1995[33]. Ce développement peut aussi avoir un impact sur la fiabilité et l'intégrité de la recherche. Quand la recherche a lieu à l'extérieur des institutions universitaires et implique un plus grand nombre de médecins privés moins expérimentés – qui apportent eux-mêmes seulement une petite partie des données –, le contrôle de la collecte des données, la méthodologie et l'interprétation des résultats réside de plus en plus entre les mains des promoteurs. De plus, le manque potentiel d'expertise de ces médecins dans le domaine de la recherche peut affecter la sécurité des sujets humains, par exemple en ce qui a trait à l'interprétation des effets indésirables (*adverse events*)[34].

Dans ce contexte, il n'est pas surprenant que les promoteurs paient largement des chercheurs, des infirmières, et d'autres personnes impliquées dans la recherche ou capables de trouver des sujets de recherche, pour le simple fait de recruter ou de « trouver » des sujets de recherche. Cela a même poussé certains médecins à inventer frauduleusement des sujets pour recevoir des primes d'intermédiaires (ou *finder's fees*)[35]. En Suisse, une

---

31 N. MARESKY, « Evaluating your Performance Metrics and Ensuring Continuous Improvement with Effective Benchmarking », (25 mars 2003) *Streamlining and Accelerating Your Clinical Trials*, Toronto.

32 Karine MORIN et autres, « Managing Conflicts of Interest in the Conduct of Clinical Trials », (2002) *Journal of the American Medical Association*, 78.

33 *Ibid.*

34 T. LEMMENS et P.B. MILLER, *loc. cit.*, note 27.

35 *Ibid.*

enquête de l'Office intercantonal de contrôle des médicaments (OICM)[36] a même indiqué que la pression pour le recrutement de sujets de recherche, conséquence des pressions pour l'accélération de l'approbation des nouveaux médicaments, pouvait mener à l'importation de sujets de recherche. Dans le cas de l'affaire VanTx par exemple, les sujets de recherche étaient importés de l'Est de l'Europe et signaient des formulaires de consentement rédigés en anglais ou en allemand alors qu'ils ne connaissaient même pas ces langues[37].

IV. L'INTÉGRITÉ DE LA RECHERCHE REMISE EN QUESTION

Quant à cette mise en doute de l'intégrité de la recherche, plusieurs études ont en effet démontré l'impact que pouvaient avoir les différents intérêts privés sur la recherche. Une étude publiée en 1986 montrait déjà que les recherches subventionnées par l'industrie concluent plus souvent que les nouveaux médicaments sont supérieurs aux thérapies standards[38]. Une autre analyse, plus récente, concernait des publications sur les inhibiteurs de canaux calciques. Les auteurs concluaient, suite à l'analyse de 70 publications, qu'il y a une corrélation significative entre les rapports financiers existant avec les producteurs du produit d'une part, et les opinions des experts sur l'efficacité et la valeur clinique de ce produit d'autre part[39]. Parmi les auteurs qui avaient une opinion favorable sur ces médicaments, 97 % d'entre eux avaient reçu des subventions ou avaient d'autres relations financières avec les promoteurs des médicaments, alors que seuls 37 % des auteurs émettant une opinion négative avaient des liens sembla-

---

36 L'OICM a été remplacé par l'Institut suisse des produits thérapeutiques (Swissmedic) depuis l'entrée en vigueur de la nouvelle loi sur les produits thérapeutiques (LPTh).

37 GROUPE DE TRAVAIL « Réglementation des essais cliniques », *Rapport final à l'intention de l'Office intercantonal de contrôle des médicaments*, Berne, Fribourg, Septembre 2000; Marie HIRTLE, Trudo LEMMENS et Dominique SPRUMONT, « A Comparative Analysis of Research Ethics Review Mechanisms and the ICH Good Clinical Practice Guideline », (2000) 7 *European Journal of Health Law*, 265, 279-282.

38 Richard A. DAVIDSON, « Source of funding and outcome of clinical trials », in (1986) 1 *Journal General of International Medicine*, 155-158.

39 Henry Thomas STELFOX et autres, « Conflicts of interest in the debate over calcium-channel antagonists », (1998) 338 *New England Journal of Medecine*, 101-106.

bles. D'autres études démontrent des corrélations similaires[40]. Dans le cadre d'une méta-analyse de 30 études, Joel Lexchin et ses collègues concluent aussi que les études subventionnées par l'industrie mènent de manière plus sûre à des conclusions favorables pour le promoteur que d'études subventionnées par d'autres sources non commerciales[41]. Même s'il n'y a pas de preuves que ces études sont d'une qualité inférieure, les auteurs suggèrent que ces études peuvent être biaisées par la sélection d'un produit de comparaison inapproprié, ou par une stratégie de publication sélective. Plusieurs auteurs ont aussi souligné comment les intérêts financiers de l'industrie peuvent avoir un impact sur le plan d'expérience, la méthodologie, et la publication des études[42]. D'autres aspects ont été soulevés dans des polémiques liées à des controverses particulières. La lutte entre la docteure Nancy Olivieri de l'Hôpital pour enfants de Toronto et la compagnie Apotex, par exemple, a démontré comment les universités – qui dépendent de plus en plus des subventions de compagnies privées – peuvent être placées dans des situations de conflits d'intérêts. Elles peuvent avoir tendance à ne pas vouloir offenser les commanditaires potentiels ou, du moins, à donner cette impression[43].

Dans le cas du D^re^ Olivieri, sa recherche menait à la conclusion qu'un nouveau médicament pour les patients souffrant de thalassémie, la deferoprine L1 (produite par la compagnie pharmaceutique Apotex), créait un risque inattendu. Le D^re^ Olivieri avait donc l'obligation d'en informer ses patients, ce que le comité d'éthique de l'Hôpital lui avait aussi ordonné de

---

40 Voir l'analyse détaillée des études sur ce sujet dans J. E. BEKELMAN, Y. LI et C.P. GROSS, *loc. cit.*, note 16, 454-465.

41 Joel LEXCHIN, Lisa A. BERO, Benjamin DJULBEGOVIC et Octavio CLARK, « Pharmaceutical sponsorship and research outcome and quality : systemic review », (2003) 326 *British Medical Journal*, 1167-1177.

42 Patricia BAIRD, « Getting it right : industry sponsorship and medical research », (2003) 168 *Canadian Medical Association Journal*, 1267-1268; T. BODENHEIMER, « Uneasy alliance : clinical investigators and the pharmaceutical industry », (2000) 342 *New England Journal of Medicine*, 1539-1544.

43 Voir les rapports des deux comités d'investigation : HÔPITAL POUR ENFANTS DE TORONTO, *Report to the Board of Trustees of the Hospital for Sick Children, Clinical Trials of L1 (Deferiprone) at The Hospital for Sick Children : A Review of Facts and Circumstances*, 8 décembre 1998, (disponible à http://www.sickkids.ca/l1trials/revcontents); Jon THOMPSON, Patricia BAIRD et Jocelyn DOWNIE, *The Olivieri Report : The Complete Text of the Report of the Independent Inquiry Commissioned by the Canadian Association of University Teachers*, Toronto, James Lorimer, 2001.

faire. Apotex rejetait l'interprétation des données de cette recherche et menaçait le Dre Olivieri de poursuites judiciaires si elle informait les patients ou la communauté scientifique. Bien que la compagnie invoquait une clause de confidentialité contenue dans le contrat de subvention de recherche qu'elle avait signé, le Dre Olivieri refusait de se taire, respectant ainsi ses obligations envers ses patients et la communauté scientifique. L'hôpital où elle entreprenait sa recherche était affilié à l'Université de Toronto, et l'Université fut également accusée par certains de n'avoir pas défendu le Dre Olivieri. L'Université était d'ailleurs sur le point de recevoir d'Apotex une subvention de plusieurs millions de dollars pour un nouveau complexe de recherche médicale, ce qui aurait été la plus grande subvention privée dans l'histoire de l'Université. Cette subvention considérable créait l'impression que l'Université ne voulait pas s'engager à défendre le Dre Olivieri pour des raisons financières. La polémique autour de cette affaire ainsi que la controverse entourant le Dr David Healy, un psychiatre critique de l'industrie pharmaceutique qui s'est vu retirer son poste au Centre de Toxicomanie et de Santé Mentale affilié à l'Université de Toronto[44], a poussé celle-ci et ses hôpitaux affiliés à adopter une approche commune en ce qui a trait aux contrats de recherche clinique lorsque l'Université est subventionnée directement par les promoteurs[45]. Cette nouvelle politique vise à assurer la liberté des chercheurs concernant la publication des résultats de recherche et à clarifier leurs obligations envers les sujets de recherche.

Ce genre de problèmes ou de tensions liés aux investissements croissants des compagnies privées et aux développements commerciaux de la recherche universitaire ont éclaté ailleurs qu'à Toronto[46]. D'autres chercheurs se sont vus refuser la publication de données de recherche qui n'étaient pas

---

44 David HEALY, « Conflicting interest in Toronto : Anatomy of a controversy at the interface of academia and industry », (2002) 45 *Perspectives in Biology and Medicine*, 250.

45 David NAYLOR. « Early Experience with New Standards for Industry-Sponsored Clinical Research : A Progress Report », (2002) 166 *Canadian Medical Association Journal*, 453-456.

46 Pour une discussion d'autres conflits d'intérêts dans le milieu universitaire, voir K.C. GLASS et T. LEMMENS, *loc. cit.*, note 1, 466-475. Voir aussi pour les États-Unis, Mark BARNES et Patrick S. FLORENCIO, « Financial conflicts of interest in human subjects research : the problem of institutional conflicts », (2002) 30 *Journal of Law, Medicine and Ethics*, 390-402; J. A. GOLDNER, *loc. cit.*, note 7.

favorables aux intérêts financiers du promoteur[47]. Certains centres de bioéthique ont même été confrontés au phénomène du « support sélectif » par des compagnies pharmaceutiques, également liées à des intérêts financiers. Par exemple, la société Eli Lilly a retiré les subventions qu'elle accordait au Hastings Center, probablement le centre de bioéthique le plus influent des États-Unis, parce que ce dernier avait publié des articles dans lesquels les auteurs critiquaient le Prozac, un médicament fabriqué par celle-ci[48].

L'impact de ces développements sur l'intégrité de la recherche et sur la confiance du public envers le monde scientifique ne peut pas être sous-estimé. Tel que discuté ci-dessus, des pratiques liées aux marchés commerciaux font définitivement partie de l'environnement de la recherche, avec les scandales et la diminution de la confiance du public qui peuvent y être liés. La situation paraît si inquiétante que l'ancienne éditrice du *New England Journal of Medicine*, Marcia Angel, s'est demandée si la médecine universitaire n'était pas « à vendre »[49]. Elle faisait allusion dans son commentaire à la difficulté croissante qu'ont les revues scientifiques de trouver des chercheurs et des experts qui n'ont aucun lien étroit avec l'industrie ni autre conflit d'intérêts pour écrire des articles critiques de recension ou des éditoriaux. Un consortium de journaux médicaux a par ailleurs développé, en 2001, des directives plus sévères concernant les conflits d'intérêts pour les auteurs d'articles scientifiques[50]. Même si ces directives peuvent être considérées comme un début de solution, le fait que les journaux ont senti la nécessité d'en développer est révélateur des problèmes accrus liés aux conflits d'intérêts.

Le pire symbole de la commercialisation à outrance qui affecte la crédibilité de la recherche est probablement le phénomène des auteurs à gages.

---

47 Drummond RENNIE, « Thyroid storm », (1997) 277 *Journal of the American Medical Association*, 1238-1243.

48 Carl ELLIOTT, « Pharma buys a conscience », (2001) 12:17 *American Prospect* (disponible à http://www.prospect.org/print/V12/17/elliott-c.html); cette controverse était, selon le docteur Healy, aussi liée à l'affaire du docteur Healy. Voir D. HEALY, *loc. cit.* note 44.

49 Marcia ANGELL, « Is academic medicine for sale? », (2000) 342 *Journal of the American Medical Association*, 1516-1518.

50 Les directives ont été publiées simultanément dans tous les journaux impliqués. Voir, par exemple, Frank DAVIDOFF et autres, « Sponsorship, authorship, and accountability », (2001) 286 *Journal of the American Medical Association*, 1232-1234; (2001) 165 *Canadian Medical Association Journal*, 786-788.

Plusieurs rapports ont récemment indiqué que de plus en plus d'articles scientifiques publiés dans des revues scientifiques prestigieuses sont non seulement fondés sur des recherches subventionnées et contrôlées par des compagnies pharmaceutiques, mais sont aussi souvent écrits par des employés de ces entreprises ou des auteurs recrutés par le biais d'organismes de recherche contractuels (ORC), puis présentés comme étant des articles écrits par des académiciens connus. Certains universitaires prêtent donc leur nom à des publications qu'ils n'ont pas préparées eux-mêmes et dont ils n'ont pas vérifié le contenu et la véracité[51]. Une forme de fraude liée à ce phénomène a récemment été exposée lors d'une instance judiciaire opposant un ancien employé – devenu dénonciateur – à son ancien employeur. L'ancien employé a été appuyé par le procureur public de Boston. Les actes de procédure des demandeurs révèlent que la société Warner-Lambert, maintenant fusionnée à la société Pfizer, a pendant plusieurs années payé (jusqu'à 300 000 $) des médecins membres de facultés de médecine américaines réputées, afin qu'ils donnent des conférences dans lesquelles ils promouvaient l'utilisation du Neurontin, un de leurs médicaments, à des fins autres que celles acceptées par la FDA. La société a aussi généreusement payé d'autres médecins pour qu'ils écrivent des rapports positifs sur l'effet de ce médicament sur une sélection de leurs patients[52]. Même si cette controverse ne traite pas exclusivement de la recherche, elle illustre pourtant bien comment certains experts semblent vouloir travailler à des fins purement commerciales en échange de sommes d'argent considérables.

V. L'IMPACT SUR LA PROTECTION DES CONSOMMATEURS ET LA SANTÉ PUBLIQUE

La commercialisation à outrance risque de miner l'intégrité de la recherche et la perception positive que le public semble encore avoir de la recherche scientifique. Ce risque, tous ceux qui croient au développement de la science et à l'amélioration de la condition humaine ne peuvent l'ignorer, car la recherche – tout particulièrement la recherche biomédicale –

---

51 David HEALY et Dinah CATTELL, « Interface between authorship, industry and science in the domain of therapeutics », (2003) 183 *British Journal of Psychiatry* 22-27; T. BODENHEIMER, *op. cit.*, note 42; W.T. CARPENTER, « From clinical trial to prescription », (2002) 59 *Archives of General Psychiatry* 282-285.

52 Melody PETERSON, « Court Papers Suggest Scale of Drug's Use », (30 mai 2003) *New York Times*.

dépend largement de l'appui du public. Les subventions de recherche sont établies dans le cadre d'un processus démocratique. Même si ce processus n'est pas toujours transparent, il reste que le niveau des subventions pourrait faire l'objet de débats politiques. Les controverses entourant la recherche pourraient influencer les partis politiques. De plus, la recherche biomédicale a besoin de volontaires pour tester ses nouveaux médicaments et pour obtenir des dons d'ADN ou de tissus humains. Il ne serait pas surprenant que les gens soient peu enclins à participer à des études dont la valeur scientifique est mise en doute et dont le but premier semble être la création de profits financiers pour les chercheurs et les promoteurs. À long terme, cela peut avoir un impact sur la totalité de la recherche biomédicale.

Mais il y a d'autres considérations qui demandent notre attention de façon plus urgente à cause de leur impact immédiat sur la santé publique. La recherche scientifique contrôle l'accès à la pratique médicale et au développement de nouvelles thérapies. La commercialisation de la recherche peut influencer le développement de la médecine à plusieurs niveaux. D'abord, elle a un effet d'entraînement : un plus grand nombre de chercheurs concentrent leur recherche sur des thérapies qui sont financièrement profitables. Tel que nous l'avons déjà indiqué, alors qu'une proportion croissante de la recherche se déroule dans le secteur privé, la recherche universitaire est elle-même de plus en plus commercialisée. C'est le système de santé public qui en subira les conséquences financières. Sans recherche indépendante, on ne peut pas savoir si l'alimentation, les interventions psychosociales, ou des changements de mode de vie peuvent être plus efficaces que les médicaments dans le combat contre certaines maladies. Sans cette preuve, le secteur public pourrait subir une pression énorme de la part de divers groupes d'intérêt pour que certains traitements, souvent très coûteux et eux-mêmes promus par la recherche commercialisée, soient couverts par le système public d'assurance-maladie.

Deuxièmement, le système d'évaluation de la sécurité et de l'efficacité des médicaments approuvés par le gouvernement est potentiellement en péril à cause de la commercialisation. La recherche scientifique, tout particulièrement sous la forme d'essais cliniques, est intégrée au système de réglementation des médicaments. Avant de pouvoir introduire un nouveau médicament sur le marché, ou avant de pouvoir faire prescrire un médicament existant pour un but autre que celui pour lequel il a été enregistré, les compagnies pharmaceutiques doivent faire la preuve de son efficacité et de sa sécurité. Ils doivent soumettre les résultats des essais cliniques qui incluent des statistiques sur l'efficacité et sur les effets secon-

daires potentiels. Les études citées ci-dessus suggèrent que ces données ne sont pas toujours fiables. Comme les intérêts financiers liés au lancement d'un nouveau médicament sont énormes, la possibilité qu'il y ait eu manipulation des études cliniques doit nous inquiéter. Ce sont précisément ces études qui sont présentées aux agences de réglementation des médicaments comme preuve d'efficacité et d'innocuité. Les agences ne vérifient pas l'indépendance de ces études et vont rarement effectuer leurs propres vérifications. Un système basé sur l'autoréglementation doit nous inquiéter quand on connaît les intérêts financiers qui sont en jeu.

Non seulement est-il alors possible que des médicaments inefficaces entrent sur le marché, il semble que certaines compagnies pharmaceutiques négligent d'étudier à fond les effets secondaires potentiellement néfastes de leurs médicaments et ce, malgré l'existence de facteurs indiquant l'existence de risques potentiels sérieux. La saga qui a entouré les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (les ISRS ou « SSRI » en anglais) est révélatrice à ce niveau. Ces médicaments ont été promus au cours des dernières décennies comme étant plus sécuritaires et efficaces que les anciennes catégories d'antidépresseurs. Pourtant, depuis les années 1970, quelques spécialistes ont allégué que chez certaines personnes, le risque de suicide ou d'actes de violence peut augmenter suite à la consommation de ces médicaments. Selon le Docteur David Healy, les compagnies pharmaceutiques ont soigneusement évité d'accumuler de l'information à ce sujet et de développer des essais cliniques qui auraient pu établir un lien entre leur médicament et des suicides ou des actes de violence. Le Dr Healy fonde son argument sur des documents internes des compagnies pharmaceutiques auxquels il a obtenu accès en tant que témoin expert dans des instances judiciaires où on invoquait un lien entre le médicament et des actes suicidaires ou de violence. Selon l'information qu'il présente en détail dans un livre récent et sur un site Web, les données présentées aux agences réglementaires pour démontrer l'efficacité et la sécurité de certains de ces médicaments manquaient de clarté et étaient incomplètes[53]. Il y dénonce aussi de quelle façon les formulaires d'information développés par les agences de santé permettaient aux compagnies de cacher la vraie nature de certains effets indésirables.

Le Dr Healy n'est pas seul à blâmer les compagnies pharmaceutiques et le système d'approbation des médicaments dans ce contexte. Le Doc-

53 David HEALY, *Let Them Eat Prozac*, Toronto, Lorimer, 2003.

teur Jonathan O. Cole de l'Université Harvard, auteur d'une étude publiée en 1990 et établissant un lien entre le suicide et les ISRS, continue de blâmer la Food and Drug Administration des États-Unis de ne pas avoir enquêté sur ce lien[54]. Pour James R. Brown, l'ignorance délibérée démontrée par les compagnies pharmaceutiques dans ce contexte « frôle la négligence criminelle »[55]. Alors qu'on a accusé les critiques d'avoir utilisé une science de pacotille (ce qu'on appelle en anglais de la *junk science*) pour appuyer leurs allégations, certains développements récents semblent valider leurs conclusions, du moins partiellement. Le Committee on Safety of Medicines du Royaume-Uni a recommandé récemment aux médecins de ne plus prescrire certains ISRS à des enfants et des adolescents à cause des effets secondaires de ces médicaments, y compris le risque élevé de suicide[56]. De plus, le 27 octobre 2003, la Food and Drug Administration des États-Unis a émis un « FDA Public Health Advisory » informant les médecins que des cas de tendances suicidaires avaient été rapportés parmi des patients pédiatriques auxquels on avait prescrit des antidépresseurs[57].

Le saga des ISRS illustre aussi un autre aspect de la commercialisation. Plusieurs commentateurs ont indiqué que les intérêts financiers des compagnies pharmaceutiques les ont poussés à élargir les marchés en élargissant le concept même de maladie. Le raisonnement est le suivant : pour vendre des médicaments, il faut d'abord vendre la maladie que ceux-ci traitent[58]. Des stratégies publicitaires ont contribué à faire accepter l'idée que chaque forme de dépression mineure, la phobie sociale (*social anxiety*), le syndrome prémenstruel dysphorique (*premenstural dysphoric disorder*), les désordres consécutifs à un stress post-traumatique (*post traumatic stress disorder*), etc., sont des maladies qui peuvent et même doivent être traitées avec des médicaments. Les événements du 11 septembre 2001, par

---

54 Richard A. KNOX, « Doctor lashes out in Prozac battle », (15 mai 2000) *Boston Globe*.

55 Traduction libre de l'auteur de l'expression « borders on the criminal », dans J.R. BROWN, *loc .cit.*, note 16, 302.

56 J. LAURENCE, « Fears of self-harm prompt drug curb for young », (20 septembre 2003) *The Independent*.

57 FDA PUBLIC HEALTH ADVISORY: *Reports of suicidality in pediatric patients being treated with antidepressant medications for major depressive disorder*, 27 octobre 2003 (disponible à : http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/mdd.htm)

58 C. ELLIOTT, *op. cit.*, note 48, p. 213 où il réfère au travail de David Healy.

exemple, ont donné lieu à des campagnes publicitaires qui promouvaient l'utilisation des ISRS pour traiter le syndrome de stress post-traumatique.

Une autre campagne intense a promu l'utilisation des ISRS pour les femmes pendant leur période de menstruation. Une publicité pour Sarafem le disait clairement : « Think it's PMS [premenstrual syndrome]? Think again... It could be PMDD [premenstrual dysphoric disorder]. » Le dernier, selon la compagnie Eli Lilly, est une maladie dont souffrent des « millions of women »[59]. En convainquant les femmes qu'ils souffrent d'une maladie, la publicité les convainc qu'elles ont besoin d'un traitement pharmacologique. James R. Brown remarque que ce n'est pas un hasard si Eli Lilly a commencé à promouvoir son médicament Sarafem au moment où la vente de Prozac stagnait et le brevet du Prozac était en train d'expirer[60]. Sarafem est le même médicament que le Prozac, mais en utilisant un nouveau nom, la compagnie semble promouvoir l'idée de l'existence d'une autre maladie distincte, le syndrome prémenstruel dysphorique.

Même s'il y a généralement un fondement réel, parfois un phénomène biologique pour supporter l'argument que ce sont des maladies qui méritent une attention médicale, la médicalisation de ce qui était préalablement plutôt des « états d'âmes » des variations des sentiments « normaux » semble au moins partiellement liée aux campagnes de publicité des compagnies pharmaceutiques. Comment peut-on autrement expliquer l'explosion énorme du nombre de diagnostics de maladies comme la dépression mineure et la phobie sociale?

Ce qui est inquiétant dans le phénomène de la commercialisation de la recherche, c'est qu'il est devenu très difficile de déterminer où la recherche finit et où la publicité commence. Les normes cliniques sont déterminées par la recherche, laquelle est largement subventionnée voire entièrement organisées par l'industrie qui a un intérêt immédiat à promouvoir l'utilisation des médicaments. La littérature scientifique est en grande partie dominée par cette même industrie, qui organise la rédaction des articles et subventionne souvent la publication de suppléments quasi-scientifiques, introduits dans les revues scientifiques réputées. Et ce n'est pas surprenant de voir que les compagnies pharmaceutiques subventionnent de plus en plus non seulement l'éducation des médecins mais aussi celle des patients, par le biais de subventions pour les groupes de patients. En augmentant le débat

---

59 http://www.lilly.com/health/lcwh/pmdd.html

60 J.R. BROWN, *loc. cit.*, note 16.

sur ces maladies, souvent « nouvelles », les campagnes publicitaires et éducatives contribuent indirectement à la vente de médicaments.

Et pendant que l'industrie contrôle de plus en plus la recherche, pendant qu'elle décide largement seule comment présenter les données des essais cliniques pour faire approuver un nouveau médicament, pendant qu'elle stimule l'utilisation de ce médicament avec des campagnes publicitaires, des publications scientifiques et l'éducation des médecins et des patients, il y a peu de recherche indépendante pour contre-balancer ces initiatives. Comme je l'ai indiqué, la recherche universitaire est de plus en plus liée à la commercialisation, et il y a peu de chercheurs qui n'ont pas été courtisés par les compagnies pharmaceutiques pour devenir des experts rémunérés. L'annonce en 2002 par les éditeurs du *New England Journal of Medicine*, une des revues médicales les plus réputées, qu'ils allaient assouplir la politique du journal en ce qui concerne les conflits d'intérêts des auteurs d'éditoriaux et d'article de revue (*review articles*) est significative[61]. Préalablement, le journal refusait comme auteur de ce genre de publication chaque personne ayant un intérêt financier quelconque dans le producteur d'un produit analysé dans ces publications ou dans un compétiteur. Reconnaissant que les interactions entre les auteurs et les compagnies pharmaceutiques ont augmentées et qu'il était devenu presque impossible de trouver des spécialistes n'ayant aucun intérêt financier, le journal accepte maintenant que les auteurs aient des intérêts financier tant que ceux-ci ne sont pas significatifs.

VI. Quelles solutions pour l'avenir?

La nécessité d'intervenir pour contrer les effets nocifs des conflits d'intérêts n'a pas seulement été reconnue dans la littérature scientifique. Plusieurs organisations ont publié des rapports, émis des directives ou des recommandations traitant des conflits d'intérêts. Il est clair qu'on doit intervenir à plusieurs niveaux. Dans le contexte de cette publication, il convient de mentionner en général les différents niveaux d'interventions, sans analyser toutes les propositions en détail.

Notons d'abord que les organisations professionnelles de médecins et d'autres professionnels de la santé ont introduit depuis plusieurs années

---

61 Jeffrey M. DRAZEN et Gregory D. CURFMAN, « Financial associations of authors », (2002) 346 *New England Journal of Medicine,* 1901-1902.

des règles concernant les conflits d'intérêts. Dans certaines juridictions, les normes professionnelles sont prescrites par la loi. En Ontario, par exemple, les règlements adoptés en vertu de la *Loi de 1991 sur les médecins*[62] contiennent des règles qui pourraient être utilisées pour sanctionner des médecins qui acceptent des paiements pour avoir simplement recruté des sujets de recherche ou pour d'autres conduites considérées comme « déshonorables » pour la profession[63]. Les codes d'éthique professionnelle prescrivent également des règles sur les conflits d'intérêts, avec des références explicites au contexte de la recherche. Le Council on Ethical and Judicial Affairs de l'American Medical Association, par exemple, recommande que tous les centres médicaux où des recherches sont menées devraient avoir des directives concernant les conflits d'intérêts[64]. Le conseil demande que ces directives interdisent aux chercheurs de se livrer à des spéculations boursières avec les actions d'une compagnie qui subventionne leurs recherches. Il y a aussi des références à la rémunération des chercheurs – selon ce conseil, les chercheurs devraient pouvoir se faire rembourser uniquement pour le travail de recherche – et à la nécessité de divulguer aux sujets de recherche tout lien financier entre les chercheurs et le promoteur[65]. L'Association médicale canadienne a adopté une politique intitulée *Les médecins et l'industrie pharmaceutique* dans laquelle elle prescrit les règles auxquelles les médecins doivent se plier dans leurs relations avec l'industrie[66]. Ce document contient des normes concernant la rémunération des chercheurs, mais aussi le devoir des chercheurs de s'assurer que les résultats de la recherche à laquelle ils participent soient publiés dans un délai raisonnable. Il y a aussi une référence explicite au devoir de respecter

---

62 L.O. 1991, C-30. Bien que la loi ait été adoptée en français et en anglais, le règlement en question est seulement disponible en anglais : O. Reg. 114/94, Amended to O.Reg. 122/03 (disponible à http://www.e-laws.gov.on.ca/DBLaws/Regs/English/940114_e.htm)

63 Voir la discussion dans T. LEMMENS et P.B. MILLER, *loc. cit.*, note 27.

64 COUNCIL ON ETHICAL AND JUDICIAL AFFAIRS, *Code of Medical Ethics*, Chicago, American Medical Association, 1998 (8.031).

65 Voir aussi l'opinion plus détaillée du conseil concernant les incitatifs au recrutement : COUNCIL ON ETHICAL AND JUDICIAL AFFAIRS, *Finder's Fees : Payment for the Referral of Patients to Clinical Research Studies [report nº 65]*, Chicago, American Medical Association, 1994.

66 Association Médicale Canadienne, Les médecins et l'industrie pharmaceutique (mise à jour 2001), http://www.cma.ca/cma/menu/displayMenu.do?tab=422&skin=432&pMenuId=1&pSubMenuId=0&pageId=/staticContent/HTML/N0/l1/notre_position/politique.htm#16.

L'énoncé de politique des trois Conseils : Éthique de la recherche avec des êtres humains [ci-après : *L'énoncé des trois conseils canadiens*][67], qui contient les règles d'éthique de la recherche adoptées par les trois plus grandes agences fédérales de subvention de recherche du Canada.

Plus que d'autres documents d'éthique de la recherche, *L'énoncé des trois conseils canadiens* contient des clauses spécifiques sur le rôle des comités d'éthique de la recherche (CER) dans le contexte des conflits d'intérêts[68]. L'article 4.1. indique que « les chercheurs et les membres du CER dévoileront aux CER tout conflit d'intérêts réel, apparent ou éventuel. Les CER devraient instaurer des mécanismes visant à prendre en compte et à résoudre ces conflits ». Ainsi, ce texte énonce l'obligation qu'ont les CER d'obtenir et d'analyser tous les détails financiers des projets de recherche, y compris les budgets, les intérêts commerciaux et les relations avec les consultants. Pourtant, ce texte ne donne pas de directives très claires quant au genre de conflits qui sont acceptables ou non. Il propose une approche proportionnelle et laisse beaucoup de pouvoir aux CER pour déterminer ce qui leur semble approprié dans des cas concrets.

Même si *L'énoncé des trois Conseils canadiens* est assez unique dans sa reconnaissance explicite du devoir d'analyser les conflits d'intérêts, l'idée que les CER ont un rôle à jouer dans ce contexte n'est pas nouvelle. N'oublions pas que la raison d'être des CER repose sur la nécessité d'une évaluation détachée des projets de recherche. En effet, l'existence même des CER est liée à la tension fondamentale entre les intérêts de la recherche et des chercheurs et ceux des sujets de recherche. Ces différents intérêts ne sont certes pas exclusivement de nature financière[69]. Suite aux multiples

---

67 CONSEIL DE RECHERCHES MÉDICALES DU CANADA, CONSEIL DE RECHERCHES EN SCIENCES NATURELLES ET EN GÉNIE DU CANADA, CONSEIL DE RECHERCHE EN SCIENCES HUMAINES DU CANADA, *Énoncé de politique des trois Conseils : Éthique de la recherche avec des êtres humains*, Ottawa, Ministère des Approvisionnements et Services du Canada, 1998, (disponible à http://www.nserc.ca/programs/ethics/context_f.htm).

68 Les règlements fédéraux aux États-Unis ne donnent pas de directives aux CER en ce qui concerne les conflits d'intérêts. Voir J.A. GOLDNER, *loc. cit.*, note 7, 390. Mais voir plus loin pour des nouvelles recommandations sur le rôle des CER aux États-Unis.

69 N.G. LEWINSKY, « Nonfinancial conflicts of interest in research », (2002) 347 *New England Journal of Medecine*, 759-761.

controverses et scandales qui ont eu lieu au siècle passé[70], on a introduit le concept de comités indépendants des chercheurs impliqués dans la recherche, chargés d'évaluer les protocoles afin de protéger les sujets humains des risques inhérents à la recherche, y compris le risque que les chercheurs se laissent influencer par d'autres intérêts et oublient leur première obligation : la protection du sujet de recherche[71].

Il n'est alors pas surprenant de lire, dans un document de Santé Canada sur la réglementation des essais cliniques, que le CER « aide à éviter les conflits d'intérêts et à garantir que la santé et la sûreté des sujets d'essais cliniques demeurent la préoccupation première »[72]. Aux États-Unis, où la réglementation n'exige pas que les CER évaluent ces conflits, plusieurs comités semblent néanmoins s'engager à évaluer leur impact[73]. De plus, des responsables du Deparment of Health and Human Services ont explicitement annoncé que les comités d'éthique avaient un rôle à jouer à ce niveau[74].

Sans vouloir nier que les informations sur les conflits d'intérêts sont des éléments importants dans l'évaluation des protocoles de recherche, il faut quand même se demander si l'analyse par les CER est une réponse adéquate. L'origine des CER est liée aux conflits fondamentaux entre les intérêts des chercheurs et les intérêts des sujets. Mais ces comités ont été développés dans un contexte où la recherche médicale était encore consi-

---

70 Pour une discussion détaillée sur le développement des CER, voir D. SPRUMONT, *La protection des sujets de recherche, notamment dans le domaine biomédical*, Berne, Staempfli, 1993, p. 94 et suiv.; COMMITTEE ON HUMAN RADIATION EXPERIMENTS, *Final Report*, New York, Oxford University Press, 1996, p. 97-112.

71 Comme la Déclaration d'Helsinki l'indique : « Dans la recherche médicale sur les sujets humains, les intérêts de la science et de la société ne doivent jamais prévaloir sur le bien-être du sujet (point 5) ». ASSOCIATION MÉDICALE MONDIALE, Déclaration de Helsinki, Adopted by the 18th WMA General Assembly Helsinki, Finland, June 1964 and amended by the 29th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 1975, 35th WMA General Assembly, Venice, Italy, October 1983, 41st WMA General Assembly, Hong Kong, September 1989, 48th WMA General Assembly, Somerset West, Republic of South Africa, October 1996 and the 52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000, Note of Clarification on Paragraph 29 added by the WMA General Assembly, Washington 2002.

72 Résumé de l'étude d'impact de la réglementation, *loc. cit.*, note 28, 1131.

73 J.A. GOLDNER, *loc. cit.*, note 7, 391.

74 *Ibid.*

dérée comme une entreprise humanitaire. Il n'est pas évident que la façon dont ces CER sont actuellement organisés et réglementés leur permette de bien gérer l'information sur les conflits d'intérêts. Les CER peuvent bien déterminer, une fois informés d'un conflit existant, si la révélation de ces intérêts dans un formulaire de consentement semble adéquate. Mais il faut d'abord pouvoir être sûr que les CER seront au courant de tous les intérêts des chercheurs et, qu'ensuite, ils vont entreprendre le suivi nécessaire pour déterminer si chaque individu a bel et bien été informé de ces intérêts conflictuels. Plusieurs auteurs et rapports officiels indiquent aussi que les CER sont débordés et n'ont même pas le temps d'évaluer les protocoles de recherche d'une façon adéquate[75]. En plus, même si la divulgation complète des renseignements aux sujets de recherche semble constituer un pas essentiel et une condition nécessaire à l'obtention d'un véritable consentement libre et éclairé, cela ne suffit pas à faire en sorte qu'une étude soit acceptable. Si seul le consentement était suffisant, un système d'évaluation éthique ne serait pas nécessaire et un système de contrôle des consentements suffirait.

Plus fondamentalement, plusieurs auteurs et rapports officiels ont démontré que dans beaucoup de pays, le rendement des CER – dans l'état actuel dans lequel ils sont actuellement constitués et organisés – n'est pas satisfaisant. De plus, ils ne respectent souvent pas les règles fondamentales d'indépendance. Ils sont eux-mêmes affectés par des conflits d'intérêts. Les différentes approches envers la réglementation de la recherche ont été analysées dans une autre publication et ne peuvent pas être résumées ici[76]. Mais quand on constate que les CER américains sont critiqués à l'interne pour leur manque d'efficacité et leur fonctionnement chaotique, que faut-il dire des CER de beaucoup d'autres pays ayant des réglementations bien moins élaborées en la matière? Il est, par exemple, fort significatif de lire dans le même document officiel de Santé Canada qui voit dans les CER l'autorité réglementaire qui va protéger la recherche clinique des conflits d'intérêts, que « [c]ertains CER canadiens ne disposent que de ressources et d'une expérience limitées dans le domaine de l'examen des essais cliniques pharmaceutiques » et qu'il n'« existe pas encore au Canada de régime d'accréditation des CER. »[77]

---

75 Voir par exemple, OFFICE OF INSPECTOR GENERAL, *loc. cit.*, note 2; M. MCDONALD, *loc. cit.*, note 2.

76 M. HIRTLE, T. LEMMENS et D. SPRUMONT, *loc. cit.*, note 37.

77 Résumé de l'étude d'impact de la réglementation, *loc. cit.*, note 28, 1131.

En effet, il n'y a pas, au Canada, de fondement juridique précis pour l'autorité des CER. En stipulant que « [l]es directions [des produits thérapeutiques et des produits biologiques et des thérapies géniques] *encouragent* actuellement les promoteurs à obtenir l'approbation d'un comité d'éthique de la recherche avant la tenue d'essais cliniques au Canada », Santé Canada indique clairement que le système d'évaluation des protocoles par les CER est largement un système basé sur l'autoréglementation qui se fie à la bonne foi des participants. En d'autres termes, alors que les CER semblent être reconnus comme faisant partie intégrale du système de protection dans le contexte des essais cliniques et de l'approbation des médicaments, ils ne sont pas réglementés et leur fondement juridique n'est pas clair.

Cette situation n'est pas unique au Canada. Dans beaucoup d'autres pays, les CER sont peu ou pas réglementés, rarement contrôlés eux-mêmes et ils fonctionnent souvent sans base juridique stricte[78]. Un des problèmes les plus significatifs est la possibilité de « forum shopping ». En l'absence de règles de juridiction strictes, des chercheurs ou promoteurs peuvent choisir sans conséquences négatives un CER qui serait plus « flexible » et plus enclin à donner une évaluation favorable à leur protocole de recherche. Si un CER rejette un protocole, par exemple à cause de l'existence de conflits d'intérêts compromettants, rien n'empêche les chercheurs de soumettre leur protocole à un autre CER.

Les CER font aussi de plus en plus partie intégrale des structures commerciales de la recherche[79]. D'abord, dans plusieurs pays, des CER commerciaux ont vu le jour et ont pris une grande partie du marché. Certains CER sont des entités indépendantes ayant comme seule activité commerciale la révision des protocoles de recherche, contre le paiement d'une prime d'évaluation. D'autres CER sont intégrés dans les ORC et évaluent les protocoles pour la recherche qui se déroule dans l'entreprise. Dans les deux cas, il y a des conflits d'intérêts importants, qui deviennent encore plus problématiques dans le contexte du manque de réglementation et de la possibilité de « forum shopping ». Les CER commerciaux indépendants

---

78 M. HIRTLE, T. LEMMENS et D. SPRUMONT, *loc. cit.*, note 37.

79 Trudo LEMMENS et Benjamen FREEDMAN, « Ethics Review for Sale? Conflict of Interest and Commercial Research Ethics Review Boards », (2000) 78 *Milbank Quarterly*, 547-584; T. LEMMENS et A. THOMPSON, « Non-Institutional Commercial Review Boards in North America : A Critical Appraisal and Comparison with IRBs », (2001) 23 *IRB : A Review of Human Subjects Research*, 1-12.

se trouvent dans une relation contractuelle de service. Leur succès commercial dépend de l'intérêt des clients à leur fournir des protocoles de recherche. Bien que ces CER puissent se vendre en promouvant leur efficacité et en faisant valoir l'argument qu'une évaluation rigoureuse pourra aider les compagnies pharmaceutiques et les ORC à éviter des problèmes dans l'avenir, il semble clair que les CER trop sévères risquent de perdre leurs clients. Les CER dans les ORC souffrent d'un autre conflit d'intérêts : ils sont établis à l'intérieur même d'une compagnie qui a des intérêts financiers très clairs : chaque rejet d'un protocole de recherche coûte de l'argent à l'ORC. De plus, comme c'est la compagnie qui a établi le CER, elle peut contrôler sa composition, son fonctionnement et son financement. Mais les CER privés ne sont pas les seuls à être affectés par des conflits d'intérêts. Comme la distinction entre les établissements universitaires et les compagnies privées de recherche a considérablement diminué, il est clair que les mêmes pressions peuvent affecter les CER dans les établissements universitaires.

Les décisions des CER affectent la recherche. Dans la mesure où la recherche est devenue une activité commerciale importante, les décisions des CER peuvent nuire au financement des institutions de recherche. Comme on reconnaît que la commercialisation augmente le risque d'atteinte à l'intégrité de la recherche et à la protection des sujets humains, il semble irrationnel de se contenter comme remède d'un système d'évaluation largement volontaire et lui-même affecté par cette commercialisation et par les conflits d'intérêts. S'il y a une leçon importante à tirer de tout ceci, c'est que dans la mesure où la recherche s'est industrialisée, elle doit être réglementée en conséquence. Pour qu'on puisse donner un rôle significatif aux CER dans le contexte de la recherche biomédicale commercialisée, il faut avoir une réglementation rigoureuse et une structure juridiquement claire. Si les CER ont des devoirs quasi-judiciaires, semblables à des tribunaux ou à des comités administratifs, il faut les réglementer comme tels. Ils doivent respecter les exigences du droit administratif, en terme d'indépendance, de règles internes, de qualifications, de contrôle et ainsi de suite.

La réglementation adéquate des CER est un pas crucial pour limiter l'impact négatif causé par des conflits d'intérêts. Mais on ne peut s'attendre à ce que les CER puissent gérer tous les conflits d'intérêts dans le cadre du processus d'évaluation. Il faut aussi intervenir à la source du problème. Plusieurs instances américaines ont clairement reconnu ce fait récemment. L'Association of American Medical Colleges a établi un groupe de travail en l'an 2000 pour étudier les problèmes liés aux conflits d'intérêts

et pour formuler des recommandations. En 2001, il lançait un premier rapport sur le contrôle des conflits d'intérêts individuels et leur impact sur la recherche sur les sujets humains[80]. Un an plus tard, le groupe de travail produisait un rapport sur les conflits d'intérêts institutionnels[81]. Plusieurs éléments sont à retenir de ces documents. D'abord, les deux documents affirment explicitement qu'il y a des raisons substantielles pour traiter les conflits d'intérêts financiers différemment d'autres conflits. Les documents indiquent une reconnaissance que ces intérêts peuvent affecter la conduite des chercheurs et la protection des sujets humains; et que de même, ils menacent l'intégrité même de la recherche[82]. Puisqu'un des rapports résume bien la discussion précédente, il mérite d'être cité :

> « Specifically, opportunities to profit from research may affect—or appear to affect—a researcher's judgements about which subjects to enroll, the clinical care provided to subjects, even the proper use of subjects' confidential health information. Financial interests threaten scientific integrity when they foster real or apparent biases in study design, data collection and analysis, adverse event reporting, or the presentation and publication of research findings. »[83]

Les rapports indiquent aussi clairement que, selon ce comité d'experts, la situation est telle qu'il faut aller au-delà des règles traditionnelles de consentement éclairé et de la simple divulgation des conflits d'intérêts. Selon le groupe de travail, la médecine universitaire doit déterminer d'une façon plus fondamentale quel genre d'intérêts et quelles conduites sont acceptables pour les chercheurs et les institutions de recherche. Les rapports promeuvent un principe très important qui semble presque révolution-

---

80 TASK FORCE ON FINANCIAL CONFLICTS OF INTEREST, *Protecting Subjects, Preserving Trust, Promoting Progress—Policy and Guidelines for the Oversight of Individual Financial Interests in Human Subjects Research*, Association of American Medical Colleges, 2001, disponible à http://www.aamc.org/members/coitf/start.htm, (ci-après Task Force I).

81 TASK FORCE ON FINANCIAL CONFLICTS OF INTEREST, *Protecting Subjects, Preserving Trust, Promoting Progress II—Principles and Recommendations for Oversight of an Institution's Financial Interests in Human Subjects Research*, Association of American Medical Colleges, 2001, disponible à http://www.aamc.org/members/coitf/start.htm, (ci-après Task Force II).

82 Voir par exemple, TASK FORCE ON FINANCIAL CONFLICTS OF INTEREST, *op. cit.* note 80, p. 3.

83 *Ibid.*

naire dans le contexte actuel de la recherche universitaire : une présomption réfutable que les individus qui ont des intérêts financiers significatifs dans une recherche impliquant des sujets humains ne devraient pas être impliqués dans la conduite de cette recherche[84].

Le rapport sur les intérêts institutionnels recommande pour sa part que les institutions doivent clairement séparer les fonctions et l'administration liées à la recherche sur les sujets humains des fonctions et de l'administration liées aux investissements et aux licences technologiques[85]. Ce rapport reconnaît aussi que les intérêts financiers individuels d'une personne en position d'autorité dans une institution, comme dans le cas du Dr Wilson analysé plus haut, peuvent créer des conflits institutionnels. De plus, le rapport indique que certaines situations peuvent également créer une présomption réfutable que la recherche ne devrait pas avoir lieu dans l'institution où ce conflit d'intérêts existe. Cela serait le cas, par exemple, si les responsables de la recherche sur les sujets humains au sein d'une institution avaient des intérêts financiers significatifs dans la compagnie qui y subventionne une recherche ou dans le produit testé dans le cadre d'une telle recherche[86].

Il est fort intéressant de voir aussi comment les rapports reconnaissent la diversité des sources de conflits d'intérêts : les paiements pour des consultations, des présentations, la participation à des comités consultatifs et les invitations à siéger dans les conseils d'administration des promoteurs (avec ou sans rémunération!) figurent à côté de la possession des actions en bourse et des licences[87]. Et le rapport reconnaît qu'il est nécessaire de demander un engagement pour éviter ces conflits pendant quelques temps dans le futur. Évidemment, il serait trop facile pour quelqu'un de déclarer qu'il n'a pas de conflit d'intérêts au moment de l'initiation de la recherche, puis d'accepter de siéger au conseil d'administration du promoteur six mois plus tard contre une rémunération de 30 000 $ par année.

Même si les principes de ces rapports semblent assez sévères, il ne faut pas oublier que les recommandations distinguent les intérêts financiers significatifs des autres conflits d'intérêts et que les présomptions sont réfutables. Le groupe de travail laisse alors beaucoup de place à l'appré-

---

84 *Ibid*, p. 7.

85 TASK FORCE II, *op .cit.*, note 81, p. 7.

86 *Ibid.*, p. 6.

87 TASK FORCE I, *op. cit.*, note 80, p. 11-14.

ciation de l'impact potentiel des conflits. La tâche de cette appréciation est imposée aux comités d'évaluation des conflits d'intérêts. Le groupe de travail recommande que chaque institution mette sur pied un comité d'évaluation des conflits d'intérêts qui aurait la tâche explicite d'évaluer et de faire le suivi des conflits d'intérêts individuels et institutionnels. Le CER est aussi mentionné dans le rapport. Selon le groupe de travail, les comités d'évaluation des conflits d'intérêts doivent communiquer l'information sur les conflits aux CER qui doivent en tenir compte dans leur délibération.

Ces rapports sont significatifs, mais il faut tenir compte de leurs limites. D'abord, il s'agit de recommandations d'un groupe d'experts, développées pour une association des centres médicaux universitaires américains. Cette association a peu d'influence sur la recherche commerciale en dehors de ces institutions. De plus, même s'il y a une reconnaissance explicite des problèmes et si les documents reflètent une approche nouvelle ainsi que des principes assez draconiens, ils laissent beaucoup de liberté d'interprétation et de place à l'évaluation locale. Il faut se demander si la porte n'est pas restée trop grande ouverte pour que les institutions et les chercheurs puissent résister à la pression de la marée financière montante. Les rapports aident à sensibiliser le monde universitaire, et l'introduction de ces recommandations contribuera certainement à un certain contrôle des excès. Mais il est peu probable que cela règle complètement la situation. Comme Paul Gelsinger l'indiquait lors de sa présentation à la conférence de Toronto : l'Université de Pennsylvanie avait un comité d'évaluation des conflits d'intérêts et avait un CER. En l'absence d'interdictions strictes, ces comités avaient laissé passer un protocole de recherche qui n'aurait pas dû passer et où les conflits d'intérêts étaient phénoménaux.

Heureusement, l'Association of American Medical Colleges n'est pas la seule à reconnaître le besoin d'agir. Le Department of Health and Human Services (DHHS) des États-Unis a émis en 2001 des lignes directrices intérimaires dans lesquelles on retrouve une pareille approche. Il faut espérer que ce document soit suivi sous peu par une directive finale et soit introduit dans toutes les institutions qui reçoivent des fonds de recherche fédéraux[88].

---

88 DRAFT INTERIM GUIDANCE, *Financial Relations in Clinical Research : Issues for Institutions, Clinical Investigators, and IRBs to Consider When Dealing With Issues of Financial Interests and Human Subjects Protection*, 10 janvier 2001 (disponible à http://ohrp.osophs.dhhs.gov/nhrpac/mtg12-00/finguid.htm).

En plus d'une réforme fondamentale du système d'évaluation des protocoles de recherche, les gouvernements doivent aussi songer à intervenir d'une façon plus draconienne. À la même conférence de Toronto, Sheldon Krimsky de l'Université Tufts, un expert sur le phénomène des conflits d'intérêts, commentait qu'en lumière des problèmes d'intégrité de la recherche clinique et des pressions commerciales, il y a lieu d'établir un institut national d'évaluation des médicaments. Il développe ces recommandations dans un livre récent intitulé *Science in the Private Interest*[89]. Selon sa proposition, les compagnies pharmaceutiques qui voudraient faire approuver un nouveau médicament ou une nouvelle thérapie devraient présenter des données préliminaires, indiquant la fiabilité de l'essai clinique. Elles devraient soumettre le médicament à un institut national qui négocierait avec le promoteur pharmaceutique un protocole de recherche adéquat. Ensuite, l'institut négocierait avec des centres d'évaluation qualifiés, qui se feraient payer pour effectuer la recherche par l'entremise de l'institut.

Sous un tel système, plusieurs des pressions analysées plus haut seraient diminuées. Les chercheurs effectuant la recherche n'auraient pas de lien direct avec le promoteur et ne pourraient pas avoir un autre intérêt financier dans la recherche. De plus, moins de recherches cliniques auraient lieu, ce qui diminuerait les pressions pour le recrutement des sujets. Les essais cliniques d'une valeur scientifique limitée et faisant partie d'une stratégie de marketing, par exemple, ne seraient pas acceptés par l'institut d'évaluation. Ces essais cliniques impliquent actuellement de nombreux sujets de recherche, car ils ont pour but de familiariser le plus possible de médecins et de patients avec un nouveau produit.

L'institut serait aussi en mesure de spécifier des règles strictes en ce qui concerne le paiement pour le recrutement. En général, il serait plus facile d'exercer un contrôle rigoureux sur les centres d'évaluation. Et l'impact le plus important serait que ce système rétablira l'intégrité de la recherche, en donnant l'assurance que la recherche supportant l'application pour un nouveau médicament respectera les normes scientifiques.

Il serait naïf de penser qu'un changement si draconien puisse se réaliser demain. En attendant, des mesures peuvent être prises pour améliorer le système existant d'évaluation des médicaments. La promotion de la trans-

---

89 Sheldon KRIMSKY, *Science in the Private Interest*, Lantham, MD, Rowman-Littlefield, 2003.

parence des données accumulées par les compagnies pharmaceutiques et les chercheurs pendant les différents protocoles de recherche serait une amélioration considérable. Il n'est pas acceptable que certaines informations sur des essais cliniques, y compris sur les effets secondaires des médicaments, comme celles rendues publiques par le Dr Healy, soient seulement disponibles suite à des poursuites judiciaires. Le Dr Healy lui-même suggère que les sujets de recherche devraient prendre l'initiative, en changeant les formulaires de consentement et en stipulant dans ces formulaires qu'ils retiennent le droit d'avoir accès aux données[90]. Cette proposition ne semble pas offrir une solution solide. Les sujets de recherche ne sont pas dans une position de force pour exiger des changements dans les formulaires de consentement. Ils ne sont pas bien organisés, et ils ne sauraient pas comment interpréter les résultats. De plus, avec l'internationalisation de la recherche, il est difficile d'imaginer comment on pourrait appliquer une telle approche au niveau mondial. Une intervention réglementaire est nécessaire pour obliger les compagnies à présenter toute l'information disponible. Les différentes agences nationales devraient aussi collaborer pour établir des banques de données qui incluent tous les résultats de recherche.

Finalement, il ne faut pas oublier que les structures d'évaluation et la réglementation sont rendues efficaces par l'entremise des individus qui y croient. La commercialisation de la recherche a nourri un certain sentiment cynique dans le milieu de la recherche. Le fait que certains chercheurs établis acceptent des sommes d'argent considérables des compagnies pharmaceutiques pour recruter des patients, pour donner des présentations préparées par des auteurs à gages ou pour faire de la recherche sans grande valeur scientifique, a un impact sur leurs collègues et sur les jeunes chercheurs qui peuvent alors avoir tendance à banaliser l'impact des conflits d'intérêts.

De plus, les gouvernements dans plusieurs pays ont envoyé un mauvais message en liant trop les subventions de recherche à la productivité économique et aux résultats qui mènent au développement de produits commerciaux. Dans cette atmosphère, les scientifiques qui combinent la recherche avec des succès économiques sont souvent cités comme modèles. Même si l'on doit également valoriser leurs contributions à la société et à la science et même si le développement économique est un atout qui contribue au développement de la médecine, il est important de continuer

---

90 D. HEALY, *op. cit.*, note 53, p. 393.

à promouvoir un secteur de recherche théorique hautement indépendant. Dans ce contexte, il est encourageant de voir qu'il reste néanmoins encore plusieurs scientifiques dévoués à la science qui se préoccupent moins de la commercialisation de leurs produits. Les universités et les gouvernements devraient faire des efforts particuliers pour promouvoir ces chercheurs comme modèles. Le fait que plusieurs organismes professionnels, des revues et des associations universitaires se préoccupent de plus en plus de l'impact des conflits d'intérêts et recommandent des changements est un pas dans la bonne direction. Ils peuvent contribuer à sensibiliser les chercheurs et à créer, pour utiliser une expression de l'Association of American Medical Colleges, « une culture de conscience ».

Cette culture de conscience contribuera non seulement à une meilleure protection des sujets humains, mais aussi à une confiance accrue en la science médicale parmi les membres du public. Comme le biochimiste Paul Berg l'indiquait dans une entrevue pour l'*Atlantic Monthly*, publiée en 2000, la liberté de recherche est aussi fondamentale pour l'innovation technologique qui précède le succès commercial[91]. La possibilité de poursuivre des intérêts scientifiques sans devoir se soucier des applications commerciales est à la base de plusieurs découvertes cruciales. Ceux qui invoquent la nécessité du progrès scientifique comme argument pour contrer une réglementation plus sévère des conflits d'intérêts et pour promouvoir une plus grande commercialisation de la recherche universitaire feraient mieux de prendre en considération ce conseil du lauréat du prix Nobel. En effet, comme les auteurs de l'article le soulignent, c'est précisément la recherche purement « théorique » de Berg qui est à la base de la révolution biotechnologique d'aujourd'hui.

---

91 E. PRESS et J. WASHBURN, *loc. cit.*, note 17.