

Comment des laboratoires pharmaceutiques rémunèrent des médecins pour des études scientifiquement contestées

Par [Rachel Knaebel](#) et [Simon Gouin](#)

Mondialisation.ca, 30 octobre 2016

[Observatoire des multinationales](#) 24 octobre 2016

Région : [Europe](#)

Chaque année, les grands laboratoires pharmaceutiques dépensent des millions d'euros en « études observationnelles ». Le principe ? Rémunérer des médecins pour qu'ils transmettent à ces mêmes labos des données concernant les effets des médicaments prescrits sur leurs patients. Problème : entre des objectifs scientifiques et sanitaires louables, et des pratiques commerciales visant à assurer la prescription de leurs produits par les médecins concernés, la frontière est parfois floue. Et les intérêts économiques en jeu colossaux. La pratique est très répandue en Allemagne, mais aussi en France. La transparence, beaucoup moins. Les patients et la Sécurité sociale, qui finance les prescriptions, s'y retrouvent-ils ?



La plupart du temps, c'est par un courriel que les médecins sont contactés. Un laboratoire pharmaceutique leur propose de participer à une étude sur un médicament bien précis, en prescrivant, le plus souvent, ce dernier. Puis d'observer les éventuels effets du produit, en remplissant un questionnaire que récoltera et analysera, plus tard, le laboratoire. En contrepartie, le médecin reçoit de l'argent : d'une dizaine d'euros à plusieurs milliers pour chaque patient inclus dans l'étude.

Des études scientifiques qui visent à récolter des données et améliorer les traitements ? Officiellement, oui. Dans la pratique, les choses sont moins évidentes. « Ces études dites "observationnelles" sont lancées avec le prétexte de faire de la recherche, mais très souvent, elles ne donnent lieu à aucune publication revue par les pairs », pointe Anne Chailieu, de l'association [Formindep](#), une association pour une formation et une information médicales indépendantes « de tout autre intérêt que celui de la santé des personnes ». A quoi servent ces études, pour lesquelles les grands laboratoires pharmaceutique dépensent des millions d'euros ?



Entre 400 et 1 200 euros par patient

En février, le Formindep a reçu le témoignage d'un hépatologue (spécialiste des maladies du foie) qui affirme avoir été contacté par deux laboratoires lui proposant des études observationnelles sur le traitement contre l'hépatite C. En échange de la prescription de leurs médicaments et du remplissage d'un cahier d'observation des patients, ce médecin aurait pu recevoir, en fonction du laboratoire, entre 400 et 1 200 euros par patient inclus dans l'étude, avec une limite de dix patients. De quoi lui assurer un sympathique complément de revenus.

En Allemagne, le site d'information [Correctiv](#) a révélé en mars dernier les montants faramineux des honoraires versés par les laboratoires pharmaceutiques aux médecins du pays, pour des études d'observation de médicaments déjà sur le marché. Certains depuis des dizaines d'années [1]. La firme pharmaceutique française Servier, mise à l'index pour le scandale du Mediator, a ainsi distribué des millions d'euros aux médecins allemands [2]. Pour son médicament pour le cœur, le Procoralan, en vente outre-Rhin depuis 2006, Servier a conduit une étude sur 13 250 patients allemands, et versé pour cela 190 euros par patient observé, soit au total plus de 2,5 millions d'euros. Ce médicament provoquerait pourtant d'importants effets secondaires, comme des troubles cardiovasculaires parfois mortels [3].

De même pour Sanofi. Le plus grand laboratoire pharmaceutique français a réalisé en Allemagne des études observationnelles pour onze produits différents sur la période 2009-2014 [4]. L'une d'entre elle concernait un produit destiné aux diabétiques, le [Lantus](#), en vente depuis déjà quinze ans. Pour en « étudier » les effets, Sanofi a versé aux médecins jusqu'à 200 euros par patient pour 22 580 patients observés, soit 3,5 millions d'euros au total.

Un caractère scientifique contesté

En 2014, plus de 12 000 médecins conventionnés allemands ont participé à ce type d'étude, soit un médecin conventionné sur dix. Ce sont au total plus de 100 millions d'euros que les firmes pharmaceutiques distribuent en moyenne chaque année aux médecins allemands pour ces études observationnelles.

Pour quel apport scientifique ? Les 50 médicaments les plus concernés par ces études sont en majorité des préparations analogues à des médicaments qui existent déjà. Et beaucoup sont des produits dont l'efficacité a été jugée médiocre par les autorités sanitaires allemandes, pointent les journalistes de *Correktiv*. La filiale allemande du laboratoire suisse Roche a déboursé plus de 34 millions d'euros pour étudier les effets sur plus de 17 000 patients d'un médicament de traitement de l'hépatite C (Pegasys) classé par les autorités sanitaires allemandes comme un médicament analogue à un produit déjà existant présentant une différence marginale ou inexistante [5]. Des médecins et chercheurs interrogés par les journalistes allemands ont jugé que ces études observationnelles sont souvent infondées du point de vue scientifique.



En France, peu de transparence

Qu'en est-il en France ? Contrairement à l'Allemagne, il est pour l'instant impossible d'avoir une vue d'ensemble sur ces pratiques. Les données disponibles sont très parcellaires. Plus d'un millier d'études observationnelles menées entre 2012 et 2015 sont recensées dans la base [« Transparence santé »](#), mise en place par le ministère de la Santé en 2014 pour informer sur les liens d'intérêt entre les industriels du secteur pharmaceutique et les professionnels. On y trouve notamment des dizaines d'études menées par les laboratoires Teva (Israël) et Lundbeck (Danemark). Mais la base de données Transparence santé ne donne d'information ni sur les médicaments concernés, ni sur le montant des honoraires, pas plus que sur le nombre de patients observés. Un manque auquel la future loi santé pourrait remédier.



Interrogés par *Basta !*, les laboratoires ne se montrent en général pas prompts à s'exprimer sur le sujet. Le service de presse du groupe Sanofi en France nous renvoie ainsi vers Sanofi Allemagne, qui est l'une de ses filiales, détenue à hauteur de 100 % du capital. À la question « *A quoi sert une étude observationnelle pour un produit en vente et prescrit depuis 25 ans ?* », le service de presse de Sanofi Allemagne n'a apporté aucune réponse.

Seuls les laboratoires Teva, Abbvie (États-Unis) et Ipsen ont accepté de répondre à nos questions. Teva a mené des études observationnelles sur environ 8 500 patients entre 2012 et 2015. Pour quels médicaments ? Des pilules contraceptives (Leeloo et Zoely), des traitements contre la maladie de Parkinson, la sclérose en plaques, et du cancer [6]. Le porte-parole du laboratoire assure que ces études « *font l'objet d'un rapport d'étude clinique. Ces derniers peuvent être publiés sous forme de poster ou de présentation orale au cours de congrès scientifiques nationaux ou internationaux* », et de publications scientifiques.



« Améliorer la vie des patients »

De son côté, le laboratoire Abbvie répond point par point à nos questions. L'entreprise pharmaceutique mène actuellement quatre études observationnelles en France. Dont une sur son médicament contre l'hépatite C, le Viekirax, proposée à l'hépatologue cité en début d'article. Son objectif, nous décrit son directeur de la communication, est de « *mesurer l'efficacité et la sûreté du*

médicament en "vie réelle", d'améliorer la vie des patients ». Fatigue, productivité au travail, tolérance et efficacité du traitement : plusieurs critères sont évalués pour servir ensuite, si nécessaire, à améliorer le traitement ou sa posologie. Tout cela, en plus de la pharmacovigilance exercée par les médecins qui obligent ces derniers à faire remonter les effets indésirables constatés sur leurs patients lors de la prise d'un traitement. L'étude observationnelle serait en quelque sorte une stratégie pro-active du laboratoire pour améliorer son médicament.

Mais en payant des médecins jusqu'à 1 200 euros par patient inclus dans l'étude, l'objectif n'est-il pas aussi de convaincre ces médecins de prescrire ce médicament, plutôt que celui de leur concurrent ? La somme d'argent versée ne viserait qu'à les faire participer activement aux études, affirme Abbvie. Elle se justifierait par le travail qui leur est demandé : assurer jusqu'à quatre visites médicales du patient, et remplir un questionnaire pour récolter les données. Que nous n'avons pas pu consulter.



« Ces études servent à garder un lien avec les médecins »

La rémunération des médecins est un véritable enjeu pour les laboratoires. Certains des praticiens qui participent à des études jugeraient même la somme trop faible pour prendre le temps de remplir les questionnaires. C'est ce que révèlent d'anciens employés du laboratoire pharmaceutique français Ipsen. Ces attachés de recherche clinique ont travaillé pendant plusieurs années sur une étude observationnelle sur le Nutropin, une hormone de croissance commercialisée par le laboratoire. Leur rôle : vérifier les données saisies par les médecins qui reçoivent pour ce travail une rémunération maximum de 150 euros par patient et par an. Mais de nombreux médecins n'auraient pas souhaité remplir les données exigées par le laboratoire.

« Normalement, pour ce genre d'études, il y a un double contrôle, explique Luc, ancien employé d'Ipsen. Le protocole demandait au médecin de remplir les données, et le personnel du laboratoire devait ensuite vérifier que cela était bien fait [7]. Là, les cahiers d'observation étaient souvent vides. C'était donc à nous, personnel du laboratoire, de rentrer ces données à partir des dossiers médicaux des patients. Alors même que nous n'avons pas obligatoirement de formation médicale et que nous pouvons passer à côté de quelque chose d'important. » Sans double contrôle, les données ne seraient pas fiables et certains événements indésirables pourraient être remontés tardivement au laboratoire, affirment les anciens employés. L'hormone de croissance est un traitement placé sous haute-surveillance des autorités, car ses effets indésirables

seraient potentiellement graves [8].



Faire connaître le traitement ?

« L'objectif principal de ces études est la surveillance pharmacovigilance, en récoltant des données des événements indésirables liés ou pas au produit, pour améliorer les traitements et leur sécurité d'utilisation, précise Léa, également ancienne attachée de recherche clinique au sein du laboratoire. La plupart du temps, elles servent simplement à garder un lien avec les médecins, pour qu'ils prescrivent un médicament précis. » Plusieurs concurrents de cette hormone de croissance existent alors sur le marché. Le Nutropin est un nouveau produit commercialisé par le laboratoire qu'il faut réussir à faire connaître, estime l'ancienne employée. Son coût : environ 310 euros pour une injection toutes les semaines, souvent pendant plusieurs années.

D'après nos sources, la hiérarchie et les différents services du laboratoire – qualité, marketing, médical – sont informés du remplissage des cahiers d'observation par les attachés de recherche clinique, à la place des médecins. Avant le début de l'étude, l'un d'entre eux justifie cette pratique « *comme un élément essentiel dans le choix de prescription d'une [hormone de croissance] pour la plupart des services* », ajoutant que « *ce type de support est proposé par la concurrence. Ne pas assister les médecins qui le souhaiteraient nous serait préjudiciable* ». Alors que d'autres services sonnent l'alerte sur les dangers de cette absence de contrôle des données, le service marketing insiste sur l'impératif commercial.



« Le travail d’observation n’a aucun impact sur la santé du patient »

Le laboratoire Ipsen nous assure au contraire avoir « *toujours eu pour principe le respect du cadre légal et réglementaire des relations avec les professionnels de santé et s’est toujours engagé à un comportement éthique dans ce domaine* ». « *L’étude dont vous parlez n’est pas une étude clinique, mais une étude observationnelle. Il s’agit donc de saisie informatique pour collecter des données, donc les bonnes pratiques cliniques ne s’appliquent pas*, assurent Didier Véron, le directeur de la communication, et Olivier Gattolliat, le directeur médical des opérations France. *Il n’est absolument pas obligatoire d’avoir une saisie puis une vérification de cette saisie. On peut avoir une saisie unique du médecin ou d’une personne à qui le médecin a délégué cette responsabilité. Ce dernier garde l’entière responsabilité, quelle que soit la personne qui saisit ces informations.* »

Mais le protocole de l’étude sur le Nutropin prévoit bien que ce sont les médecins qui remplissent ces données, et non une personne employée par le laboratoire qui finance l’étude. « *Nous avons été informés de ce problème, et nous avons réalisé un audit interne pour voir ce qu’il s’est passé. Suite à cet audit, des décisions ont été prises, en toute transparence avec les autorités de santé. Nous nous sommes assurés de la bonne conformité des procédures de travail, et les mettons à jour régulièrement. Dans le cadre de cette étude observationnelle, le travail d’observation n’a aucun impact sur la santé du patient.* » Le laboratoire précise aussi être en contentieux sur les conditions économiques de départ avec ces salariés, et ne pas partager leur analyse.

Qu’en pense l’Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), contactée par ces anciens employés à partir de 2014 ? L’ANSM a été informée « *que le laboratoire Ipsen aurait en effet conduit un audit sur ces études, procédé au remontrage complet [vérification de la cohérence entre les données source existantes dans le dossier patient, avec les données reportées dans le cahier d’observation afin de s’assurer de l’exactitude des données collectées dans le cadre de l’essai] de celles-ci et à la déclaration des cas de pharmacovigilance pertinents. Il est à noter que ces cas déclarés avec délai ne modifient pas le profil de sécurité des spécialités concernées* ». L’ANSM n’a pas vérifié les déclarations du laboratoire, puisqu’elle a estimé que « *les faits rapportés par le délateur et la nature des études citées ne motivaient pas le déclenchement d’une inspection de l’ANSM à court terme* ». Les méthodes qui auraient été employées par le laboratoire ne poseraient pas de souci dans ce genre d’études, assure l’agence nationale [9].



Que fait l'Ordre des médecins ?

Comment vérifier le véritable objectif de ces études observationnelles ? Une partie de cette mission est déléguée au Conseil national de l'Ordre des médecins. Ce dernier reçoit une copie de tous les contrats et doit vérifier qu'elles ne constituent pas des cadeaux indus, et donc que la rémunération est proportionnée au travail demandé [10].

Un aperçu de ces données est disponible dans un [rapport](#) de la Cour des comptes de mars 2016 sur la prévention des conflits d'intérêts en matière d'expertise sanitaire. 17 009 conventions d'honoraires ont été transmises au Conseil national de l'Ordre des médecins (Cnom), en 2014, pour un montant global de 78,9 millions d'euros. Ces conventions sont d'abord étudiées par les conseils départementaux de l'Ordre des médecins, avant d'être transmises, parfois, pour avis, au Conseil national. Sur les conventions qui lui ont été transmises, le Cnom aurait donné un avis défavorable dans 41 % des cas en 2014, et 71 % des cas en 2015.

Dans son rapport, la Cour des comptes pointe que ces refus sont justifiés, entre autres, par « le caractère jugé excessif du montant des honoraires par rapport à la charge de travail demandée au médecin ». Quelle est la proportion d'études observationnelles parmi ces conventions d'honoraires ? Quelle est la nature de ces conventions, leurs montants et les laboratoires qui initient les études ? Le Conseil de l'Ordre des médecins n'a pas répondu à nos sollicitations.



Des études exigées par les autorités

Les études observationnelles ne sont pas toutes lancées à l'initiative des

laboratoires. Elles sont parfois exigées par les autorités sanitaires, qui estiment qu'il y a des lacunes dans les dossiers d'Autorisation de mise sur le marché. « *Au lieu de demander de nouvelles études, avant la mise sur le marché, les agences du médicament approuvent sans attendre, et reportent après la commercialisation une partie de la preuve d'efficacité ou d'innocuité du produit* », explique Anne Chailleu, du Formindep.

Le Comité économique des produits de santé (CEPS), qui fixe le prix des médicaments en France, peut aussi demander une étude pour justifier un prix [11]. « *Le laboratoire est alors doublement gagnant : il obtient une autorisation au rabais – moins exigeante, moins coûteuse, plus tôt, avec un meilleur prix – et a de surcroît la possibilité de prendre contact et de rémunérer les premiers prescripteurs, avec la bénédiction des autorités !* »



Des prescriptions qui rapportent gros

Faute de transparence, difficile d'identifier l'utilité réelle de ces pratiques et d'éventuels abus des laboratoires. Une partie des études peuvent servir à améliorer un traitement ou à déterminer si un médicament doit toujours être remboursé par la Sécurité sociale, malgré les soupçons d'incitation à prescrire le produit pour lequel les médecins seront rémunérés plutôt qu'un autre. Pour des médicaments, qui, on le voit en Allemagne, ne sont pas toujours classés comme forcément plus efficaces que des produits déjà existants. Mais qui rapportent gros aux laboratoires concernés !

Pourquoi Novartis a-t-il dépensé près de 25 millions d'euros auprès des médecins allemands, entre 2009 et 2014, sur des études intégrant 35 000 patients et portant sur le Lucentis, un traitement contre la dégénérescence maculaire, une maladie de l'oeil [12] ? Peut-être parce que ce médicament qui coûte plus de 740 euros par mois, avec une durée de prescription de plusieurs mois, permet d'engranger d'importants bénéfices. 35 000 patients qui achètent au moins une fois du Lucentis rapporteront 25,9 millions d'euros à Novartis, qui entrent ainsi dans ses frais pour l'ensemble de l'étude.

En Allemagne, en 2014, le Lucentis a été prescrit plus de 111 000 fois, pour un coût global pour les assurances maladies de plus de 130 millions d'euros [13]. En France, le Lucentis représente une dépense de 318 millions d'euros et se place en 4ème place des remboursements de la sécurité sociale en 2014. Sur un autre médicament, l'Entresto, Novartis ne s'en cache pas : sa nouvelle étude observationnelle [doit lui servir à booster ses ventes.](#)



Un retour sur investissement financé par la Sécurité sociale ?

Autre exemple : quel est l'intérêt pour un laboratoire de proposer à un hépatologue entre 400 et 1 200 euros pour chaque patient inclus dans des études observationnelles sur le traitement de l'hépatite C ? Ces traitements coûtent jusqu'à 39 000 euros par patient, une somme prise en charge à 100% par la Sécurité sociale française [14]. De façon générale, ces études pourraient servir à habituer les médecins à prescrire ces médicaments plutôt que d'autres, et aider ainsi à assurer une partie des bénéfices des laboratoires. Ni Novartis, à propos de ses études sur le Lucentis, ni le laboratoire Gilead, qui produit des médicaments contre l'hépatite C, n'ont répondu à nos questions.

A première vue, en pratiquant ces études observationnelles, les laboratoires pharmaceutiques dépensent des millions d'euros. Mais le retour sur investissement est lui-aussi bien réel ! Le coût des études est-il répercuté sur le prix des médicaments, remboursés par la Sécurité sociale ? Quoi qu'il en soit, c'est au final l'assurance maladie qui assure les bénéfices des laboratoires. Alors même que les patients ont fortement été mis à contribution pour en résorber le fameux « trou », notamment à travers une diminution des remboursements de certains médicaments, touchant souvent les malades les plus précaires.



Quels risques sanitaires ?

L'enjeu de ces pratiques est enfin sanitaire. Les études proposées par les laboratoires peuvent servir à prolonger les prescriptions de médicaments dont l'efficacité est parfois faible, si ce n'est nulle. Quand le médicament n'est pas tout simplement dangereux. C'est ce qu'ont montré des scientifiques étasuniens

dans [un article publié en 2008](#), à propos du laboratoire Merck et de son médicament le Vioxx, un anti-inflammatoire utilisé contre l'arthrite. Officiellement, l'étude visait à mesurer la sûreté gastro-intestinale de ce médicament par rapport à son concurrent, le Naproxen. Dans la pratique, des documents révélés lors d'un procès, et analysés par les scientifiques, montraient comment l'étude était avant tout un outil de « *marketing présenté comme de la science* ».

Au début des années 2000, sous l'effet des nombreuses techniques de marketing, les ventes de Vioxx ont explosé : elles rapportent plus de deux milliards de dollars, chaque année, à Merck. Mais en 2004, un scandale sanitaire explose. Il apparaît que la prise du Vioxx augmente les risques d'infarctus du myocarde. Rien qu'aux États-Unis, plus de 30 000 personnes sont décédées, après la prise du médicament, sur 20 millions d'utilisateurs. « *Le laboratoire a versé 4,85 milliards de dollars d'indemnisation sans reconnaître aucune faute, alors qu'il était au courant dès le début des effets secondaires du médicament* », s'insurgent l'euro-député Michèle Rivasi, le pharmacien Serge Rader, et la juge Marie-Odile Bertella-Geffroy dans l'ouvrage *Le racket des laboratoires pharmaceutiques, et comment en sortir* [15]. Pourtant, les autorités sanitaires étasuniennes n'ont pas été en mesure de prévenir ce scandale.



L'étude observationnelle lancée par Merck au début de la commercialisation du Vioxx, en 1999, a donc permis de développer la prescription d'un médicament présentant des risques vitaux pour les patients. « *Les objectifs premiers de ces essais destinés à vendre (« seeding trials ») sont dissimulés au public, à la profession médicale et aux membres des instances institutionnelles de contrôle, écrivent les chercheurs dans leur article, ce qui les empêche de prendre une décision pleinement informée sur la balance des bénéfices et des risques pour eux et pour la société.* » À l'image de l'Allemagne, les autorités sanitaires françaises se décideront-elles enfin à imposer la transparence et une régulation efficace de ces études observationnelles ?

Rachel Knaebel et Simon Guoin

Photo : CC Jamie

Appel à témoignages :

Sans données d'envergure, documents internes ou témoignages d'employés, il est difficile d'identifier ces études observationnelles ayant un but marketing et de comprendre leur fonctionnement. C'est pourquoi nous lançons un appel à témoignages auprès des médecins, des professionnels de santé et des employés de laboratoires. Si vous avez été confrontés à ces études observationnelles,

écrivez-nous à [cette adresse](#). Nous garantissons votre anonymat.



[1] Les journalistes de Correctiv ont obtenu ces données, qui concernent la période 2009-2014, de la caisse d'assurance maladie allemande qui gère les rémunérations des médecins conventionnés (Kassenärztliche Vereinigung). Font partie de ces données les informations sur les médicaments étudiés, leur date de mise en vente, le nombre de patients observés et le montant des honoraires versés aux médecins par patient. Voir [ici](#).

[2] Voir [ici](#) les données concernant Servier.

[3] *Ivabradine : précautions renforcées chez les coronariens en raison des risques cardiaques*. Revue Prescrire, Juin 2015.

[4] Voir les données [ici](#).

[5] Voir [ici](#). Voir les données pour Roche, [ici](#).

[6] Copaxone, Azilect, Myocet, Tevagrastim, Eoporatio

[7] Le médecin a la responsabilité de remplir ces données. Il peut cependant le déléguer à un co-investigateur de son hôpital (un autre médecin, une infirmière, un attaché de recherche clinique hospitalière). Mais ce travail ne doit pas être assuré par le laboratoire lui-même.

[8] Lire le [document](#) de l'ANSM.

[9] L'Agence européenne du médicament évalue actuellement l'étude observationnelle européenne sur le Nutropin, à laquelle fait partie l'étude du laboratoire Ipsen.

[10] Les études observationnelles doivent aussi être déclarées au Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS) et à la Commission nationale informatique et liberté (Cnil, en charge de la protection des données personnelles). Mais elles ne font pas l'objet d'une déclaration à l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), « puisqu'elles ne sont pas interventionnelles », c'est-à-dire qu'elles n'impliquent pas d'expériences, nous répond le service de presse de l'ANSM.

[11] Comme [cette étude](#), par exemple.

[12] Voir les données [ici](#).

[13] Source : [Arzneiverordnungs-Report 2015 : Aktuelle Zahlen, Kosten, Trends](#)

[und Kommentare, p 176..](#)

[14] En 2014, le Sovaldi, commercialisé par le laboratoire Gilead, a coûté 650 millions d'euros à l'assurance maladie. Son prix, qui varie très fortement d'un pays à un autre, fait l'objet de fortes controverses. Lire [ici](#) et [là](#).

[15] Michèle Rivasi, Serge Rader, Marie-Odile Bertella-Geffroy, *Le racket des laboratoires pharmaceutiques, et comment en sortir*, Éditions Les petits matins, 2015.

La source originale de cet article est [Observatoire des multinationales](#)
Copyright © [Rachel Knaebel](#) et [Simon Guoin](#), [Observatoire des multinationales](#), 2016

