

# Ethique de la recherche clinique: Avant, pendant, après Nuremberg

Didier Dreyfuss

Professeur Emérite, UFR Médecine d'Université Paris-Cité

Membre du Comité Consultatif National d'Ethique

(je m'exprime à titre personnel)

# Conflits d'intérêts

<https://www.transparence.sante.gouv.fr>

- Conventions: aucune
- Avantages: aucun
- Rémunérations: aucune
- Participation à des essais randomisés promus par l'industrie (rémunération au « guichet unique » hospitalier)

## Judging the Past: How History Should Inform Bioethics

Barron H. Lerner, MD, PhD, and Arthur L. Caplan, PhD

*Ann Intern Med.* 2016;164:553-557

Typical assumptions might include, “How could people have been so misguided as to have tolerated such abuses?” and “We are too morally sophisticated to let ‘X’ happen again.”

There is no excuse for whitewashing the horrors of the past, but simply condemning them without seeking an understanding risks making the past seem alien and irrelevant and implies that the present is morally enlightened and invulnerable.

## Judging the Past: How History Should Inform Bioethics

Barron H. Lerner, MD, PhD, and Arthur L. Caplan, PhD

*Ann Intern Med.* 2016;164:553-557

Factors include the zealous pursuit of scientific knowledge, concerns about national security, and the opportunity for personal advancement by physicians and other investigators.

Learning how societal values, scientific zeal, ideological beliefs, and the desire for personal achievement influenced these persons reveals how similar factors can and often still remain in play, even in our supposedly more “enlightened” era.

# Avant la 2ème guerre mondiale

- Primum non nocere
- Serment d 'Hippocrate (version « paternaliste »)
- Directives concernant les thérapeutiques nouvelles et l 'expérimentation scientifique sur l 'homme; Allemagne (République de Weimar), 1931:
  - « L 'expérimentation est interdite dans tous les cas où le consentement n 'a pas été obtenu »

# La tentation a toujours existé

- « Si j'étais roi ou empereur, ou même président de la République, voici comment j'exercerais le droit de grâce sur les condamnés à mort. J'offrirais à l'avocat du condamné, la veille de l'exécution de ce dernier, de choisir entre une mort imminente et une expérience qui consisterait dans des inoculations préventives de la rage pour amener la constitution du sujet à être réfractaire à la rage... ». Louis Pasteur
- « ...cette témérité irrésistible qu'un délire sacré inspire au génie ; la conscience du savant étouffait la conscience de l'homme ». Charles Nicolle

cité par A. Kahn « Humanisme et Médecine » [www.futura-sciences.com](http://www.futura-sciences.com)

# Les Grégoire Chamayou corps vils



Expérimenter  
sur les êtres humains  
aux XVIII<sup>e</sup> et XIX<sup>e</sup> siècles



La Découverte/Poche

# La recherche aux USA (et ailleurs?) avant Nuremberg

- **Tuskegee Syphilis Study (1932-1972):**
  - Conduite par le US Public Health Service
  - Etude de la syphilis non traitée chez les noirs
  - <http://www.cdc.gov/nchstp/od/tuskegee/time.htm>
- **Recherche sur des prisonniers:**
  - Choléra sur prisonniers Philippins (1906)
  - Greffe testiculaire (1920)
  - Pellagre expérimentale
  - Paludisme expérimental (prison Illinois)
  - Hornblum BMJ 1997; Shuster NEJM 1997



# Nuremberg: la « découverte » de l'horreur

- Procès des médecins nazis (1947)
  - barbarie des « expériences »
  - intérêt pour la collectivité versus respect de l'individu
  - importance du consentement
- Défense des accusés
  - Expérimentations dans les prisons américaines
  - Trois experts: Alexander, Leibbrand, Ivy:
    - Leo Alexander: importance du consentement
    - Werner Leibbrand: reconnaissance du caractère non éthique des expérimentations sur les prisonniers US
    - Andrew Ivy (AMA): justification de ces expériences (limite du parjure)

Shuster, NEJM 1997

# Légiférer dans l'urgence

- **Leo Alexander**: memorandum destiné au procureur en chef
- **Andrew Ivy**: rédaction de principes d'éthique de la recherche (JAMA 1946)
- **Code de Nuremberg (1947)**: 10 principes
  - Consentement
  - Protection du sujet
  - Expérimentation animale préalable

**Shuster, NEJM 1997**

# Quelles leçons furent tirées de Nuremberg?

- Le code
- It was a good code for barbarians but an unnecessary code for ordinary physicians  
*J.Katz in Annas et Grodin, The nazi doctors and the Nuremberg code; Oxford press 1992; cité dans AM Hornblum in Acres of Skin; Taylor and Francis 1998*
- « The result was a marginalisation of the code and the creation of an ethical loophole that allowed physicians to pursue a pragmatic and utilitarian course » *AM Hornblum in Acres of Skin; Taylor and Francis 1998*
- « Should we submit to the capriciousness of ... political laws, or stick to our immutable laws of medical ethics...Such temporal laws...are merely words written into sand »? *Leo Alexander, cité par Shuster in Lancet 1998*
- « Rules don 't apply to geniuses, they just get in the way of great minds » *A. Kligman, cité par AM Hornblum in Acres of Skin; Taylor and Francis 1998*

# Mise en perspective politique de Nuremberg :la guerre froide

- L'unité 731 de l'armée Japonaise en Mandchourie
  - Shiro Ishii protégé par les américains en échange de ses données
- La récupération par les américains
  - De données « scientifiques » des médecins nazis (Le monde 20/02/91): le gang nazi des blouses blanches
  - De Werner Von Braun et de Klaus Barbie
- Et par le monde communiste...(Herman Voss et son traité d'anatomie; ibid, Le Monde)

Accueil > Actualité

🔒 Réservé aux abonnés

## Opération «Paperclip»: le pacte de l'Amérique avec le diable

Un livre récent dévoile de nouveaux détails sur la manière dont les États-Unis ont récupéré des centaines de savants nazis juste après la Seconde Guerre mondiale. Voici comment Wernher von Braun, l'inventeur des fusées V1 et V2, et 1600 autres cerveaux ont aidé l'Amérique à gagner la guerre froide.

Par Maurin Picard

Publié le 25/05/2014 à 18:13, mis à jour le 25/05/2014 à 22:00

arsenal de gaz neurotoxiques, ou qu'il travaillait sur la peste bubonique. C'est là que l'opération Paperclip a vu le jour, quand le Pentagone a soudain réalisé, qu'ils se sont dit "Attendez, il nous faut ces armes!"».



## Wernher von Braun des fusées V1 et V2 au programme Appollo



# Les expériences dans les prisons (1)

- **Acres of Skin, par A.M. Hornblum** : expériences à la prison de Holmesburg (USA) 1950-1976:
  - Kligman, dermatologue réputé (a découvert le traitement de l'acné par vitamine A):
    - « All I saw before me were acres of skin. It was like a farmer seeing a fertile field for the first time »
  - essai de cosmétiques, mais aussi:
  - brûlures et irradiations cutanées
  - exposition à la dioxine
  - arrachage d'ongles
  - essai du LSD
- Compromission de l'administration pénitentiaire, de l'Université de Pennsylvanie, de firmes pharmaceutiques majeures, de la presse générale et scientifique



“...A highly effective exposé.”

—*Publisher's Weekly*

Allen M. Hornblum

---

# Acres of SKIN

---

Human Experiments at Holmesburg Prison  
*A true story of abuse and exploitation in the name of medical science*

# Les expériences dans les prisons (2)

- Prisons de l'Ohio, en collaboration avec le Sloan Kettering Institute:
  - Injection de cellules cancéreuses à des prisonniers
- Prisons d'Arkansas et d'Alabama:
  - Plasmaphérèses (à but lucratif): taux d'hépatites 30/mois et plusieurs morts: « they're dropping like flies out here »
- Prisons de l'Oregon: irradiations testiculaires

McNeill et Pfeffer, *in* Informed consent in medical research; BMJ books 2001

Acres of skin, A. Hornblum



# La recherche non éthique aux USA de 1945 aux années 70

- Tuskegee Syphilis study:
  - Étude de la syphilis non traitée chez plus de 400 noirs d'Alabama de 1932 à.....1972!
  - Scandale en 1972
  - Excuses publiques du Président Clinton en 1997
- Willowbrook hepatitis study
  - Inoculation virus à des enfants attardés
  - Défense: « de toutes les façons ils l'auraient contracté »!!!!
- Jewish chronic hospital New York:
  - Injection de cellules cancéreuses à des vieux
- Expérimentations sur les radiations ionisantes
  - Exposition/ingestion de radioéléments et/ou produits contaminés

Brody, *in* Informed consent in medical research; BMJ books 2001  
Burns, CCM 2003

# Intentional Infection of Vulnerable Populations in 1946-1948

Another Tragic History Lesson

# La dénonciation de la recherche non-éthique: les « whistle-blowers » (1)

- Henry K. Beecher: Ethics and clinical research; NEJM 1966. 22 cas de recherche non éthique.

The New England  
**Journal of Medicine**

Copyright, 1966 by the Massachusetts Medical Society

Volume 274

JUNE 16, 1966

Number 24

*Reprinted from pages 1354-1360.*

**SPECIAL ARTICLE**

**ETHICS AND CLINICAL RESEARCH\***

HENRY K. BEECHER, M.D.†

et chaque transbronchique et par ponction  
directe

- hépatite expérimentale (Willowbrook)
- injection cellules cancéreuses (Jewish hospital)
- Transplantation mélanome d'une fille à sa mère

# La dénonciation de la recherche non-éthique: les « whistle-blowers » (2)


- **Maurice H. Pappworth: Human guinea pigs.** Londres, Beacon press 1967. > 200 cas de recherche non éthique
  - toxicité TAO (même étude que Beecher)
  - KT cardiaque chez sujet normal
  - surdosage en digoxine (arythmies sévères) chez des sujets sains
  - nombreuses investigations hépatiques invasives (splénoportographies etc...) chez des patients avec ou sans hépatopathie (S. Sherlock)

orth

M. H. Pappworth, M.D.

HUMAN  
GUINEA  
PIGS

# HUMAN GUINEA PIGS

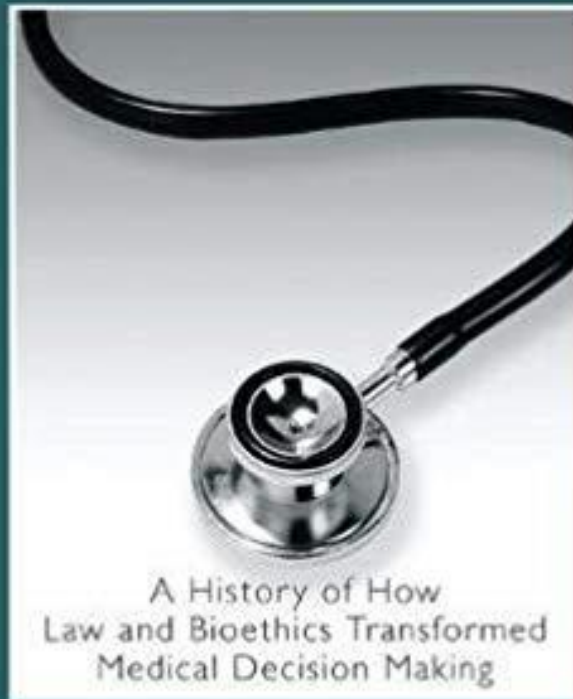


Experimentation on Man

*When should your life be risked  
(yours... or your brother's)  
for medical research?*

press

# STRANGERS at the BEDSIDE



A History of How  
Law and Bioethics Transformed  
Medical Decision Making

DAVID J. ROTHMAN

## National Research Act (USA, 1974): National Commission for the Protection of Human Subjects

- Ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research (Belmont Report): USA 1979

<http://ohsr.od.nih.gov/guidelines/belmont.html>

- distinction soins et recherche: « research designates an activity designed to test an hypothesis, permit conclusions to be drawn, and thereby to develop or contribute to generalizable knowledge »
- principes éthiques: respect des personnes (autonomie), bienfaisance (et donc non-malfaisance: Beauchamp and Childress, Principles of Biomedical Ethics), justice
- évaluation bénéfiques et risques
- consentement informé



Seventh Edition

# Principles of Biomedical Ethics

Tom L. Beauchamp  
James F. Childress



OXFORD  
UNIVERSITY PRESS



- Déclaration d 'Helsinki (AMM) (1964-2004): <http://www.wma.net/f/policy/b3.htm>
- 32 articles répartis en 3 sections
- Disparition au fil du temps de la distinction « recherche thérapeutique/non-thérapeutique »
- « 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 »
- Validité scientifique
- Evaluation bénéfice/risque et nécessité Comité Ethique
- Consentement éclairé

- Council for International Organizations of Medical Sciences (UNESCO et OMS)
- Convention Oviedo
- Loi Huriet (1988)
- Directive Européenne (2001)
- Transposée en France: modification loi Huriet
- Loi Jardé
- Règlement Européen (2014 et 2017)

# Ethique de la recherche clinique (1)

- What makes clinical research ethical?

Emanuel, JAMA 2000

- *7 exigences*
- Valeur sociale ou scientifique
- Validité scientifique
- Sélection équitable des sujets
- Rapport bénéfice/risque favorable
- Evaluation indépendante du protocole (IRB)
- Consentement informé
- Respect pour les sujets

# Ethique de la recherche clinique (2)

- **La notion d ' « equipoise » :**
  - « a state of genuine uncertainty on the part of the clinical investigator regarding the comparative therapeutic merits of each arm in a trial »
- **La notion de « clinical equipoise » :**
  - tient compte non de l 'incertitude du clinicien, mais de la controverse au sein de la communauté médicale
  - « The requirement is satisfied if there is genuine uncertainty within the expert clinical community, not necessarily on the part of the individual investigator, over the preferred treatment ».

# Ethique de la recherche clinique (3)

- **Validité consentement:**
- « Autorisation autonome qu'un individu donne pour une intervention médicale ou la participation à une recherche » Beauchamp et Childress « Principles of biomedical ethics »:
  - Compétence du patient (capacité à décider)
  - Divulcation (raisons, buts, risques, droits)
  - Compréhension (de l'information reçue)
  - Caractère volontaire (non influencé) du consentement
  - Consentement formel aux soins ou recherche proposés

# Ethique de la recherche clinique (4)

## The New England Journal of Medicine

Copyright, 1966 by the Massachusetts Medical Society

Volume 274

JUNE 16, 1966

Number 24

*Reprinted from pages 1354-1360.*

### SPECIAL ARTICLE

### ETHICS AND CLINICAL RESEARCH\*

HENRY K. BEECHER, M.D.†

An experiment is ethical or not at its inception; it does not become ethical post hoc – ends do not justify means.

# Ethique de la recherche clinique (5)

- **Problème de l'illusion thérapeutique** (therapeutic misconception): croyance fausse que les décisions thérapeutiques seront fondées sur la base de considérations individuelles au cours d'un protocole de recherche:
  - Phase de II cancéro
  - Études randomisées

# Quelques menaces contemporaines

- Exploitation populations vulnérables
- Fraude
- Conflits d'intérêt



leem  
LES ENTREPRISES  
DU MÉDICAMENT



Ph Lamoureux  
Directeur Général

« Un expert sans lien d'intérêt est un expert sans intérêt »

**Fake news!!!!**

ORIGINAL ARTICLE

## Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit

Stéphane Gaudry, M.D., David Hajage, M.D., Frédérique Schortgen, M.D., Laurent Martin-Lefevre, M.D., Bertrand Pons, M.D., Eric Boulet, M.D., Alexandre Boyer, M.D., Guillaume Chevrel, M.D., Nicolas Lerolle, M.D., Ph.D., Dorothee Carpentier, M.D., Nicolas de Prost, M.D., Ph.D., Alexandre Lautrette, M.D., Anne Bretagnol, M.D., Julien Mayaux, M.D., Saad Nseir, M.D., Ph.D., Bruno Megarbane, M.D., Ph.D., Marina Thirion, M.D., Jean-Marie Forel, M.D., Julien Maizel, M.D., Ph.D., Hodane Yonis, M.D., Philippe Markowicz, M.D., Guillaume Thiery, M.D., Florence Tubach, M.D., Ph.D., Jean-Damien Ricard, M.D., Ph.D., and **Didier Dreyfuss**, M.D., for the AKIKI Study Group\*

N ENGL J MED 375;2 NEJM.ORG JULY 14, 2016



## Delayed versus early initiation of renal replacement therapy for severe acute kidney injury: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised clinical trials

www.thelancet.com Vol 395 May 9, 2020

Stéphane Gaudry\*, David Hajage\*, Nicolas Benichou†, Khalil Chaïbit, Saber Barbar, Alexander Zarbock, Nuttha Lumlertgul, Ron Wald, Sean M Bagshaw, Nattachai Srisawat, Alain Combes, Guillaume Geri, Tukaram Jamale, Agnès Dechartres, Jean-Pierre Quenot‡, **Didier Dreyfuss†**

## Comparison of two delayed strategies for renal replacement therapy initiation for severe acute kidney injury (AKIKI 2): a multicentre, open-label, randomised, controlled trial

www.thelancet.com Vol 397 April 3, 2021

Stéphane Gaudry, David Hajage, Laurent Martin-Lefevre, Saïd Lebbah, Guillaume Louis, Sébastien Moschietto, Dimitri Titeca-Beauport, Béatrice La Combe, Bertrand Pons, Nicolas de Prost, Sébastien Besset, Alain Combes, Adrien Robine, Marion Beuzelin, Julio Badie, Guillaume Chevrel, Julien Bohé, Elisabeth Coupez, Nicolas Chudeau, Saber Barbar, Christophe Vinsonneau, Jean-Marie Forel, Didier Thevenin, Eric Boulet, Karim Lakhil, Nadia Aissaoui, Steven Grange, Marc Leone, Guillaume Lacave, Saad Nseir, Florent Poirson, Julien Mayaux, Karim Asehnoune, Guillaume Geri, Kada Klouche, Guillaume Thiery, Laurent Argaud, Bertrand Rozec, Cyril Cadoz, Pascal Andreu, Jean Reignier\*, Jean-Damien Ricard\*, Jean-Pierre Quenot‡, **Didier Dreyfuss†**

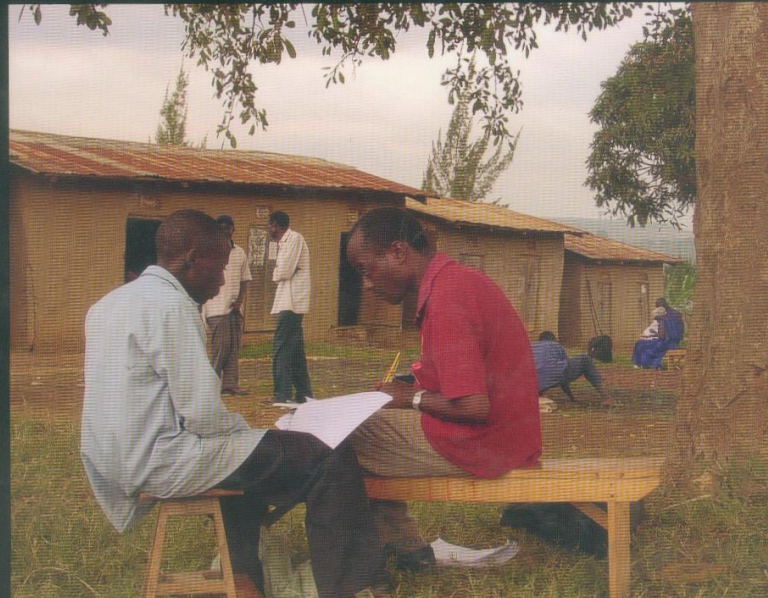
Moins de rein artificiel, c'est mieux...sauf pour l'industrie

# The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics

EDITED BY

Ezekiel J. Emanuel  
Christine Grady  
Robert A. Crouch

Reidar K. Lie  
Franklin G. Miller  
David Wendler



## Evidence-based medicine has been hijacked: a report to David Sackett

John P.A. Ioannidis<sup>a,b,c,d,\*</sup>

<sup>a</sup>Department of Medicine, Stanford Prevention Research Center, Stanford, CA 94305, USA

<sup>b</sup>Department of Health Research and Policy, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA 94305, USA

<sup>c</sup>Department of Statistics, Stanford University School of Humanities and Sciences, Stanford, CA 94305, USA

<sup>d</sup>Meta-Research Innovation Center at Stanford (METRICS), Stanford University, Stanford, CA 94305, USA

Accepted 18 February 2016; Published online 2 March 2016

“I am not against the industry, quite the opposite, entrepreneurship is crucial for translation, development, and growth. However, corporations should not be asked to practically perform the assessments of their own products [20]. If they are forced to do this, I cannot blame them, if they buy the best advertisement (i.e., “evidence”) for whatever they sell.

The GDP devoted to health care is increasing, spurious trials, and even more spurious meta-analyses are published at a geometrically increasing pace, conflicted guidelines are more influential than ever,

Editorials

IS ACADEMIC MEDICINE FOR SALE?

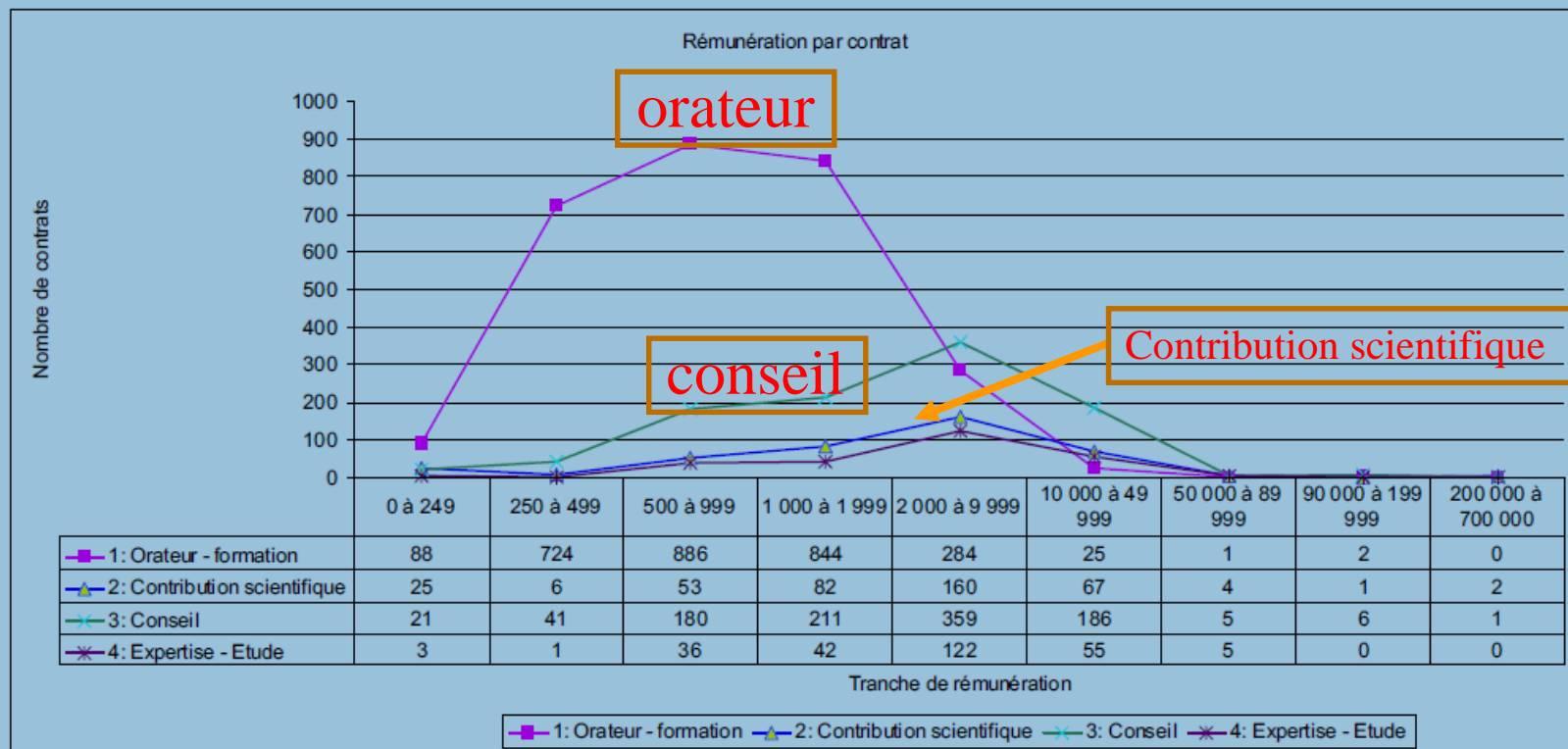
May 18, 2000

MARCIA ANGELL, M.D.

- Nombre de chercheurs sont scandalisés par la notion même que leurs liens financiers pourraient influencer leur travail
- Peut-on réellement croire que les cliniciens chercheurs soient plus indemnes de servir leur propre intérêt que les autres gens?



Graphique 7 : Dispersion des honoraires versés au médecin par la firme selon la typologie de la prestation



Source : Mission Igas/Cges Exploitation de 6675 dossiers transmis au Conseil national de l'Ordre des médecins

- A conflict of interest is a set of circumstances or conditions in which professional judgment of a primary interest, such as the integrity and quality of research, tends to be unduly influenced by a secondary interest, such as personal financial gain
- **A conflict of interest refers to a tendency, not an occurrence**
- The secondary interest is usually not illegitimate in itself. The secondary interests are objectionable only under circumstances in which they tend to have greater weight than the primary interest

**Citations from Emanuel EJ and Thompson DF  
*In The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics (p. 760)***

- “The classic case of a conflict of interest involves a researcher who owns stock in or consults for a pharmaceutical company, and who also serves as the principal investigator in a clinical trial evaluating whether a drug manufactured by that company is safe and effective”.
- “The common distinctions between potential or perceived conflicts and actual conflicts of interest are not helpful”

Ezekiel Emanuel in *The oxford textbook of clinical research ethics*.

- “One should be concerned not only about the financial ties of researchers involved in the trials themselves, but also about the financial interests of authors who synthesize or integrate existing data to make clinically relevant recommendations”
- “Data suggest that industry-funded clinical research leads to pro-industry results more frequently than does nonindustry-funded research”.
- “Data strongly suggest that financial conflicts can threaten the integrity of the research process”.

Hampson et al. in *The oxford textbook*<sup>40</sup>*of clinical research ethics*.



# Big pharma and the UK Government

Joe Collier

St George's (University of London), London SW17 0RE, UK  
collier@sghms.ac.uk

JC has been an adviser to the UK House of Commons Health Select Committee since 1993 and served in this capacity on the inquiry into the influence of the pharmaceutical industry.

[www.thelancet.com](http://www.thelancet.com) Vol 367 January 14, 2006

In March, 2005, the UK House of Commons Health Select Committee reported on the influence of the pharmaceutical industry.<sup>1</sup> The committee began its inquiry in June,

Its overall findings were clear: the influence of the pharmaceutical industry is enormous and out of control. The committee learned that while the industry's influence was traditionally targeted at health professionals, today, big pharma's tentacles penetrate much more widely, reaching patients, health departments, regulators, managers, researchers, and medical charities, and then on to academics, the media, carers, school children, and politicians. Other parallel issues also arose. Could patients be disadvantaged by the fact that the large multinationals design, sponsor, orchestrate, and control the publication of all the key drug trials; produce, market, and promote the medicines we take; and virtually determine how medicines are prescribed? Big pharma works hard and spends vast amounts to gain influence,

# Comprendre la promotion pharmaceutique et y répondre

Un manuel pratique

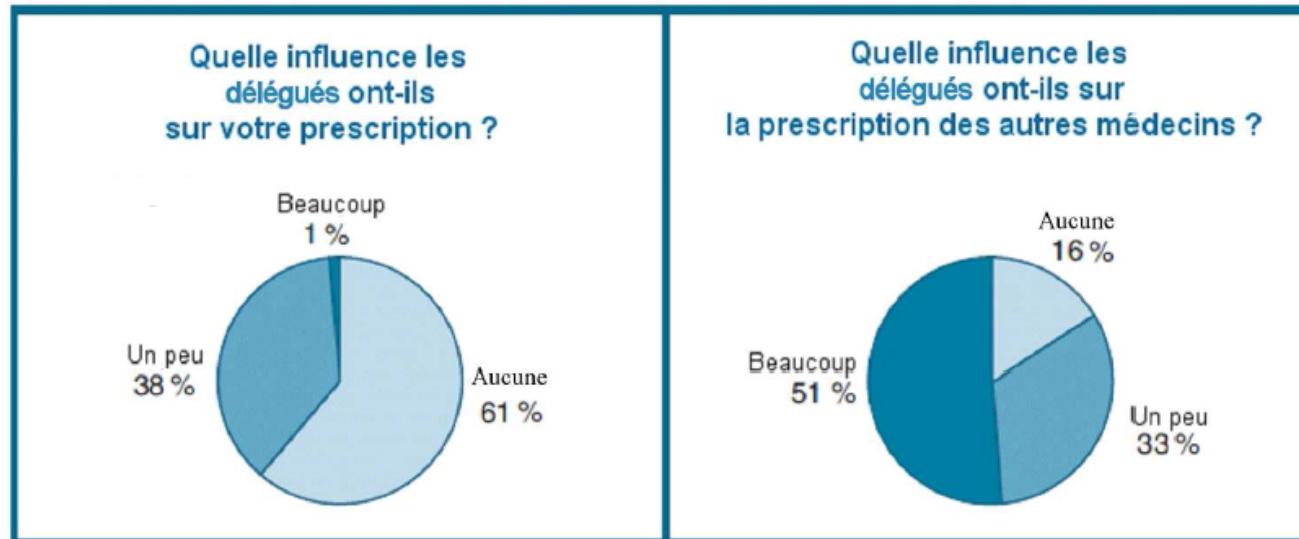
Edition originale 2009  
Première version pour expérimentation et évaluation

Traduction française 2013

**Organisation Mondiale de la Santé et Action  
Internationale pour la Santé**  
*Projet collaboratif*

[https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-04/comprendre\\_la\\_promotion\\_pharmaceutique\\_et\\_y\\_repondre\\_-\\_un\\_manuel\\_pratique.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-04/comprendre_la_promotion_pharmaceutique_et_y_repondre_-_un_manuel_pratique.pdf)

Figure 1 : enquête menée auprès de praticiens hospitaliers relative à l'influence des délégués médicaux



(Source : Steinman, 2001)

Des psychologues ont constaté qu'il est normal de croire que seuls les *autres* sont vulnérables aux techniques promotionnelles et peuvent être induits en erreur. Cela s'appelle **l'illusion de l'unique invulnérabilité** (Sagarin et al., 2002).

Résultats analogues quand on demande si les COI influencent les articles qu'ils écrivent: les médecins répondent non pour la plupart . Si on leur demande si cela influence les autres, beaucoup plus répondent positivement

VIEWPOINT

# Why There Are No “Potential” Conflicts of Interest

JAMA May 2, 2017 Volume 317, Number 17

McCoy, S et Emanuel, EJ

---

The notion of a potential COI reflects the mistaken view that a COI exists only when bias or harm actually occurs.

VIEWPOINT

# Physicians, Industry Payments for Food and Beverages, and Drug Prescribing

Robert Steinbrook,  
MD

Department of Internal  
Medicine, Yale School  
of Medicine, New  
Haven, Connecticut.

**In 2015**, the pharmaceutical industry and other health care companies reported to the Centers for Medicare & Medicaid Services through the Open Payments program a total of \$235 million in food and beverage payments to physicians, accounting for approximately 12% of general payments.<sup>1</sup>

Using Open Payments data, a 2016 study found that receipt of industry-sponsored meals, even just a single meal, was associated with an increase in the rate of prescribing the brand-name drug that was being promoted.<sup>7</sup>



Inspection générale  
des affaires sociales  
RM2011-001P

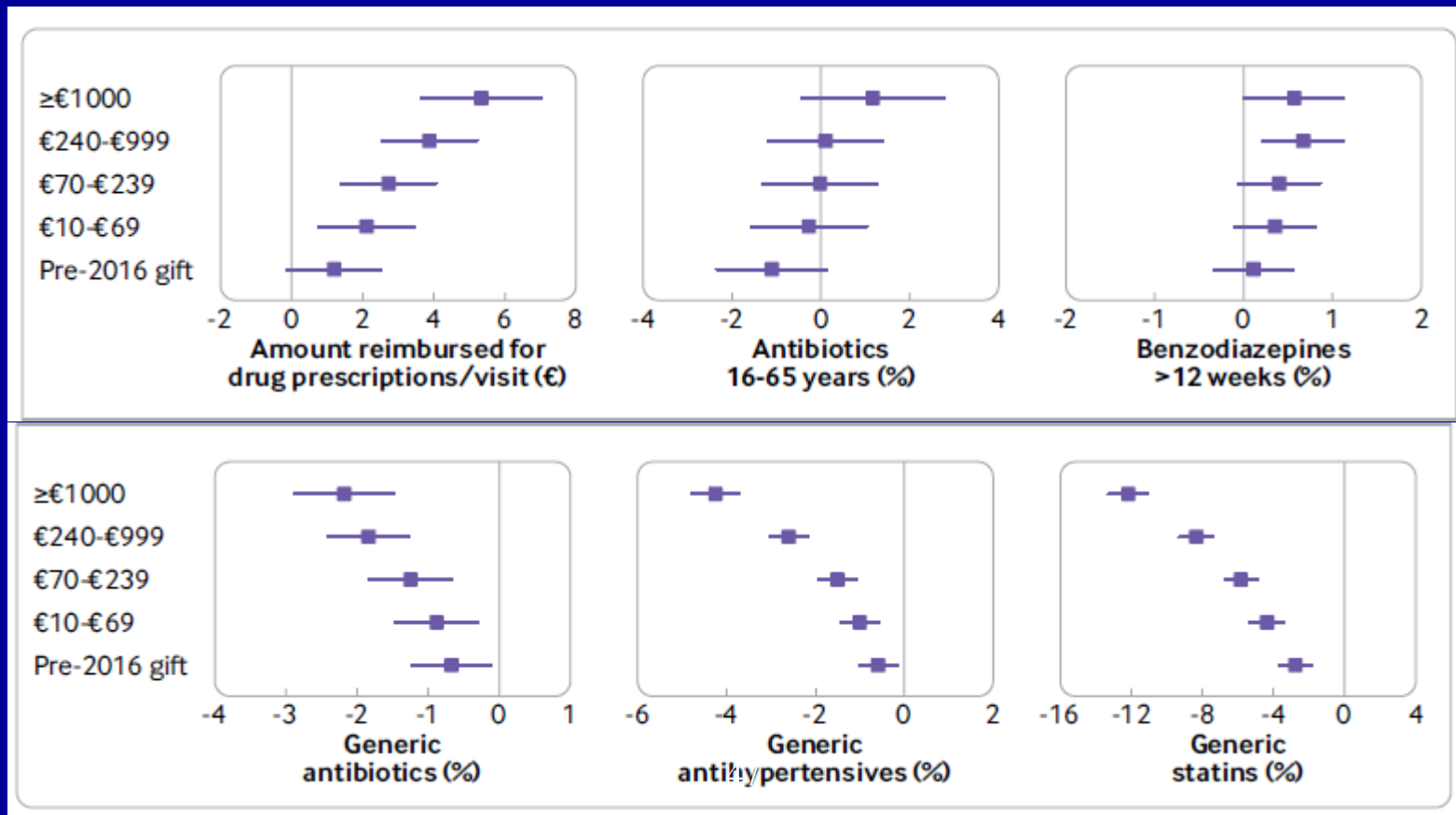
Enquête sur le MEDIATOR®

RAPPORT DEFINITIF

De grandes pointures  
universitaires de la cardiologie et  
de l'épidémiologie (rémunérées  
par Servier) épinglées.....

# Association between gifts from pharmaceutical companies to French general practitioners and their drug prescribing patterns in 2016: retrospective study using the French Transparency in Healthcare and National Health Data System databases

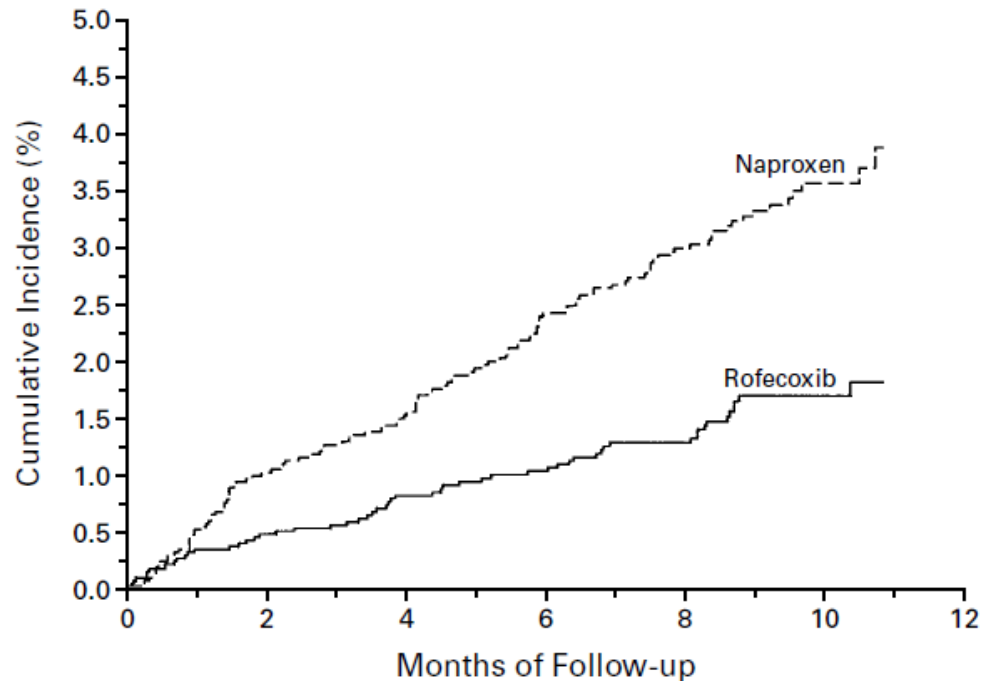
Bruno Goupil,<sup>1</sup> Frédéric Balusson,<sup>2</sup> Florian Naudet,<sup>3,4</sup> Maxime Esvan,<sup>3</sup> Benjamin Bastian,<sup>1,3</sup> Anthony Chapron,<sup>1,3</sup> Pierre Frouard<sup>1</sup>



## COMPARISON OF UPPER GASTROINTESTINAL TOXICITY OF ROFECOXIB AND NAPROXEN IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

CLAIRE BOMBARDIER, M.D., LOREN LAINE, M.D., ALISE REICIN, M.D., DEBORAH SHAPIRO, DR.P.H.,  
 RUBEN BURGOS-VARGAS, M.D., BARRY DAVIS, M.D., PH.D., RICHARD DAY, M.D., MARCOS BOSI FERRAZ, M.D., PH.D.,  
 CHRISTOPHER J. HAWKEY, M.D., MARC C. HOCHBERG, M.D., TORE K. KVIEN, M.D.,  
 AND THOMAS J. SCHNITZER, M.D., PH.D., FOR THE VIGOR STUDY GROUP

Tous les auteurs ont reçu  
 un financement de Merck  
 à divers titres



No. AT RISK

Rofecoxib	4047	3641	3402	3180	2806	1073	533
Naproxen	4029	3644	3389	3163	2796	1071	513

**Figure 1.** Cumulative Incidence of the Primary End Point of a Confirmed Upper Gastrointestinal Event among All Randomized Patients.



Myo-  
cardial infarctions were less common in the naproxen  
group than in the rofecoxib group (0.1 percent vs.  
0.4 percent; 95 percent confidence interval for the  
difference, 0.1 to 0.6 percent; relative risk, 0.2; 95  
percent confidence interval, 0.1 to 0.7).

results are consistent with the theory that naproxen  
has a coronary protective effect and highlight the  
fact that rofecoxib does not provide this type of pro-  
tection owing to its selective inhibition of cyclooxy-  
genase-2 at its therapeutic dose and at higher doses.  
The finding that naproxen therapy was associated  
with a lower rate of myocardial infarction needs fur-  
ther confirmation in larger studies.

Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death  
in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and  
non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs:  
nested case-control study



*David J Graham, David Campen, Rita Hui, Michele Spence, Craig Cheetham, Gerald Levy, Stanford Shoor, Wayne A Ray*

*Lancet 2005; 365: 475-81*

- 88 000 à 140 000 cas d'accident coronarien grave aux USA
- Beaucoup étaient fatals

# SYSTEMATIC REVIEWS AND META-ANALYSES

---

Fasiha Kanwal, Section Editor

## Albumin Infusion Improves Outcomes of Patients With Spontaneous Bacterial Peritonitis: A Meta-analysis of Randomized Trials

FRANCESCO SALERNO,\* ROBERTA J. NAVICKIS,<sup>†</sup> and MAHLON M. WILKES<sup>‡</sup>

*\*Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Milano, Policlinico IRCCS San Donato, Milano, Italy; and <sup>†</sup>Hygeia Associates, Grass Valley, California*

**CONCLUSIONS:** In a meta-analysis of 4 RCTs (288 patients), albumin infusion prevented renal impairment and reduced mortality among patients with SBP.

### *Conflicts of interest*

These authors disclose the following: Drs Navickis and Wilkes have received past unrestricted grant support from CSL Behring. The remaining author discloses no conflicts.

### *Funding*

Supported under an unrestricted grant from CSL Behring, King of Prussia, Pennsylvania.

**Table 1.** Included Trials

Trial	N	Age <sup>a</sup> (SD), y	Male, %	Ethnicity	Etiology	Treatment regimen
Sort et al, <sup>11</sup> 1999 <b>NEJM</b>	126	61.0 (7.9)	64.3	Caucasian	29.4% alcohol, 70.6% other	Cefotaxime intravenously dosed according to creatinine <b>without</b> vs with 1.5g/kg <sup>-1</sup> 20% albumin within first 6 h plus 1.0 g/kg <sup>-1</sup> on day 3
Xue et al, <sup>17</sup> 2002	112	22–70 <sup>b</sup>	—	Chinese	—	Ceftriaxone intravenously dosed according to creatinine <b>without</b> vs with 0.5–1.0 g/kg <sup>-1</sup> 20% albumin within first 6 h and every third day for 21 days
Fernández et al, <sup>18</sup> 2005	20	61.0 (9.5)	55.0	Caucasian	60.0% HCV, 40.0% other	Ceftriaxone intravenously 2 g at diagnosis and then 1 g/d plus 1.5 g/kg <sup>-1</sup> at baseline and 1.0g/kg <sup>-1</sup> on day 3 of 20% albumin <b>vs 6% HES</b> 200/0.5
Chen et al, <sup>19</sup> 2009	30	56.5 (11.5)	60.0	Chinese	60.0% HBV, 23.3% HCV, 16.7% alcohol	Cephalosporins <b>without</b> vs with 50 mL 20% albumin (0.14 g/kg <sup>-1</sup> for a 70-kg patient) on days 1–3

En bref, des patients avec infection sévère randomisés entre:  
remplissage avec albumine versus pas de remplissage du tout...(ou avec un produit toxique)

# NEWS

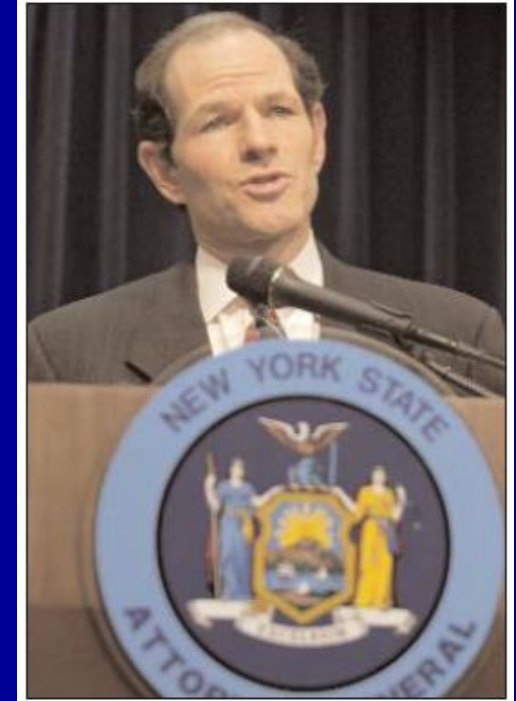
11 JUNE 2004 VOL 304 SCIENCE

ELIOT MARSHALL

ANTIDEPRESSANTS AND CHILDREN

## Buried Data Can Be Hazardous To a Company's Health

The company engaged in “illegal and deceptive” reporting, according to Spitzer, by minimizing reports of suicidal thinking among patients and misleading doctors into overprescribing the drug. The suit asks GSK to “disgorge” millions of dollars.



Paroxetine (Deroxat):  
Efficacité et toxicité

Spitzer's complaint alleges that GSK "repeatedly misrepresented the safety and efficacy outcomes" from these studies in internal memos to its sales force and in medical letters to physicians mailed between November 2001 and January 2003. In addition to

In its 2004 medical letter, GSK clarifies two points: Combined data on paroxetine "did not show a benefit for the treatment [of depression] in pediatric patients," and "the incidence of adverse events possibly related to suicidal behavior" in pooled data on 1100 patients was 2.4% for those on paroxetine versus 1.2% on placebo. [REDACTED]

# Pharmaceutical Company Corruption and the Moral Crisis in Medicine

---

BY SHARON BATT

HASTINGS CENTER REPORT

July-August 2016

*The weight of the evidence overwhelmingly supports the claim that pharmaceutical policy no longer serves the public interest; now the central questions are how this happened and what to do about it.*



# HIDDEN CONFLICTS?

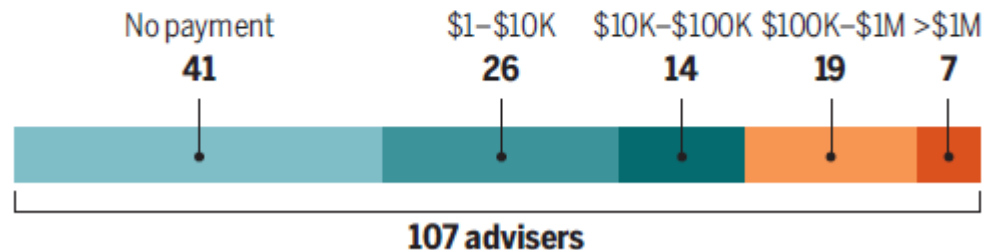
An investigation finds a pattern of after-the-fact compensation by pharma to those advising the U.S. government on drug approvals

SCIENCE sciencemag.org

6 JULY 2018 • VOL 361 ISSUE 6397

## Varying sums

An analysis of pharma payments to 107 physicians who advised FDA on 28 drugs approved from 2008 to 2014 found that a majority later got money for travel or consulting, or received research subsidies, from the makers of the drugs on which they voted or from competing firms.





# Néanmoins....

- Ces défauts (et parfois scandales) persistants ne doivent pas faire condamner la recherche en soi, ni le rôle de l'industrie
- Sans recherche, notamment sur le médicament, pas de progrès médical
  - SIDA
  - Hépatite C
  - Vaccin
- Mais l'on doit s'attacher à l'amélioration constante des pratiques et de la surveillance de la recherche, de la publication, et de l'enseignement

# Charte éthique et déontologique des Facultés de médecine et d'odontologie

Pour :

La Conférence nationale des Doyens de facultés de médecine et de santé:

Pr. Jean-Luc Dubois Randé

La Conférence nationale des Doyens de facultés de chirurgie dentaire

Pr. Corinne Taddei-Gross

Novembre 2017

Ce n'est qu'un début...

#BalanceTonConflitDinteret!