

La Collaboration Cochrane est-elle à la hauteur de ses propres standards?

La Collaboration Cochrane diffuse des revues systématiques (reviews) qui sont censées représenter «le plus haut niveau de preuve». Elle jouit d'une excellente réputation auprès des médecins et des citoyens soucieux de fonder leurs décisions médicales sur les meilleures données disponibles. Aux yeux de tous ceux qui s'inquiètent de l'influence croissante de l'industrie pharmaceutique sur les politiques de santé, elle est synonyme d'indépendance et d'intégrité.

A maintes reprises, la Collaboration Cochrane a été à la hauteur de sa réputation de passeur de «bonne science», rigoureux, fiable et indépendant. Elle a notamment démontré l'absence d'efficacité, voire la dangerosité de certaines mesures de santé abondamment promues: dépistage du cancer par mammographie, vaccination contre la grippe, Tamiflu®, check ups...

Mais l'histoire du review Cochrane sur la vaccination anti-HPV, qui devrait être prochainement publié, amène à se demander si nous allons véritablement avoir affaire au produit d'un travail indépendant, transparent, basé sur la meilleure évidence, sans biais de conflits d'intérêts.

Bien des faits amènent à s'interroger sur le processus qui a conduit à la mise sur le marché des vaccins anti-HPV : la rapidité de leur introduction, le dispositif marketing sans précédent qui les a portés, le soutien des fabricants aux sociétés de médecine, et des études à court terme menées sur des critères de substitution. La conduite d'une évaluation rigoureuse et indépendante était devenue une nécessité urgente.

Mais dès le début, les choses sont allées de travers. En décembre 2012, ce review était sur le point d'être conduit par un panel de quatorze auteurs, dont deux tiers au moins avaient des conflits d'intérêts flagrants avec Merck et GlaxoSmithKline, les fabricants des vaccins anti-HPV. Deux investigateurs des essais cliniques de phase III financés par Merck figuraient même parmi eux. Manifestement, aucun contrôle n'avait été opéré. Le Cochrane Gynaecological, Neuro-oncology & Orphan Cancer Group (CGNOCG), responsable éditorial de ce review, se préparait à avaliser un travail porteur d'un risque majeur de biais et d'influence.

Nous sommes alors intervenus par le biais d'un courrier où nous avons exprimé la préoccupation que nous inspirait cette situation. La Cochrane a réagi, écarté les cas les plus lourds, et le panel d'auteur a été recomposé en décembre 2013. Néanmoins, deux auteurs, dont l'auteur principal Marc Arbyn, qui avaient des conflits d'intérêts avec Merck et GSK et qui avaient toujours affiché leur sympathie pour la vaccination anti-HPV, ont pu rester.

Motif allégué par le CGNOCG pour justifier leur maintien: «That the authors have an interest and expertise in this area, so have already formed some opinions on the data does not count as conflict of interest (...): equipoise is desirable, but an open mind and ability to systematically, and without bias, review the data is a given. If this were not the case then many Cochrane Reviews would be conducted by people without relevant clinical or topic expertise.»

Cet argument est des plus discutables: d'autres reviews Cochrane ont été conduits par des auteurs extérieurs qui n'avaient pas ce genre de conflits d'intérêts.

Autre problème: la transparence. En décembre 2012, nous avons soumis notre courrier au CGNOCG sous forme de commentaire sur le site Internet du review, afin qu'il soit rendu public. Il n'a jamais été publié, contrairement à ce que prévoit la Cochrane. En août 2014, nous avons révisé le protocole remanié et adressé des suggestions de rectification par rapport à certains défauts. Le CGNOCG en a pris note et promis de nous tenir au courant de la suite. Sans nouvelle de sa part, nous avons réitéré en décembre 2014 notre requête pour que notre feedback soit rendu public, ce qui a été finalement fait en février 2015, soit plus de deux ans après notre première correspondance – mais seules nos suggestions d'août 2014 concernant le protocole ont été publiées.

Nos investigations sur les conflits d'intérêts massifs du premier panel d'auteurs, communiquées en décembre 2012, ne figurent toujours pas sur le site du review. Quant à la réponse du CGNOCG et des auteurs à nos suggestions concernant le protocole, elle est édifiante: «We thank Catherine Riva and colleagues for their helpful suggestions and comments, many of which we plan to address in the full review, since they have commented on the protocol only. In response to their earlier set of comments and on the advice of the Cochrane Funding Arbiter review authors with ties to clinical trials in this area were removed. Although this has reduced our ability to consider extensive unpublished data we have been able to contact investigators of included studies for additional information, where necessary, in accordance with Cochrane guidance. This is not an individual patient data review and to undertake one would be beyond the scope of the original review question and represent an investment of time and resources that we are not in a position to make.»

Dernier dérapage en date : alors que nos suggestions de modifications n'étaient pas encore publiées sur le site Internet du review et que nous attendions d'être informés sur la manière dont notre feedback serait intégré au protocole, nous avons appris que l'auteur principal, Marc Arbyn, diffusait déjà des résultats intermédiaires, dans le cadre de congrès. Et que le review était en fait terminé et en révision éditoriale. Le CGNOCG se justifie ainsi: «The protocol was originally published a number of years ago now so it is inevitable that the authors would have commenced work on some, but not all, aspects of the review.» Le CGNOCG admet par ailleurs qu'il n'était pas au courant de la communication de Marc Arbyn en congrès, mais juge que pareil comportement n'a rien de particulier: «this is not something which we are in a position to stop or approve». Autrement dit, les responsables éditoriaux Cochrane tolèrent que l'auteur principal d'un review qu'ils n'ont pas encore révisé diffuse des résultats sélectifs et non confirmés. Pour ce public, la Cochrane a «approuvé» la vaccination anti-HPV. Le mal est fait.

Résumons la situation.

Nous avons un review Cochrane mené par des auteurs qui ont des conflits d'intérêts avec les fabricants des produits dont ils sont censés évaluer l'efficacité. Le groupe Cochrane responsable du review estime toutefois que certains de ces conflits d'intérêts ne sont pas assez importants pour demander aux auteurs de se retirer, même si ces auteurs ont affiché à différentes reprises des positions favorables sur la vaccination. Quant aux auteurs, ils affirment qu'ils ne pourront pas examiner toutes les données non publiées parce qu'on les a privés du soutien de collègues, qui avaient des conflits d'intérêts encore plus graves que les leurs. Le groupe Cochrane responsable ne voit rien d'«uncommon» à ce que l'auteur principal, qui a des conflits d'intérêts, présente des résultats préliminaires non confirmés. Est-ce ainsi que la Collaboration Cochrane élabore un review du «plus haut niveau de preuve», en veillant au «balanced assessment of the available evidence»? Une chose est sûre : cela n'a plus grand-chose à voir avec le projet original d'Archie Cochrane.

Catherine Riva

Journaliste indépendante

Rümikerstrasse 112

CH-8409 Wintetrhur

Dr Jean-Pierre Spinosa

Gynécologue-obstétricien

Rue des Terreaux 2

CH – 1003 Lausanne

Abby Lippman
PhD, Professor Emerita
Department of Epidemiology, Biostatistics, and Occupational Health
McGill University
Montréal, Québec

Neil Arya
BASc MD CCFP FCFP D. Litt
Adjunct Professor Environmental Studies University of Waterloo
Assistant Clinical Professor Family Medicine McMaster University

Pierre Biron
Professeur honoraire
Faculté de médecine
Université de Montréal
Montréal, Québec, Canada

Geneviève Rail
Ph.D. Concordia University and CIHR recipient of a research grant on HPV vaccination (2012-2015)

Lyba Spring
Sexual Health Education and Consulting Services
414 Rushton Rd.
Toronto, Ontario
M6C 2Y3

Anne Taillefer B.SC., M.A.
Sociologue de la santé
Université du Québec à Montréal

Fernand Turcotte, MD. MPH. FRCPC
Professeur émérite de santé publique,
Université Laval
Québec, Canada