

Conflits d'intérêts financiers : un danger pour l'intégrité scientifique, la santé et les finances publiques

Financial conflicts of interest: a danger for scientific integrity, health and public finances

Didier Dreyfuss^{1,2,3}
Stéphane Gaudry^{2,4,5}

¹ AP-HP, Hôpital Louis Mourier, Service de médecine intensive réanimation, 178 rue des Renouillers, 92700 Colombes

² Sorbonne Université, INSERM, CORAKID, UMR_S1155, Hôpital Tenon, 75020 Paris

³ Université Paris-Cité

⁴ AP-HP, Hôpital Avicenne, Service de réanimation médico-chirurgicale, 125 rue de Stalingrad, 93000 Bobigny

⁵ Université Sorbonne Paris Nord, UFR SMBH, Plateforme de simulation, Bobigny



Correspondance : D. Dreyfuss
didier.dreyfuss@aphp.fr

Une façon quasi-certaine de déclencher malaise, stupeur, voire indignation lors d'une présentation dans un congrès par « un leader » d'opinion est de lui demander si les liens d'intérêts financiers qu'il/elle a déclaré (ou omis de déclarer...) n'ont pas pu influencer sa présentation. Pourtant, dès 2000 Marcia Angell, alors éditrice en chef par intérim du *New England Journal of Medicine* écrivait dans un éditorial intitulé *Is academic medicine for sale* : « 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 ? » [1].

// Peut-on réellement croire que les cliniciens chercheurs soient plus indemnes de servir leur propre intérêt que les autres gens ? //

Il convient tout d'abord de déconstruire un mythe : celui de la pureté et de la « vérité » de la science biomédicale. Le lecteur désireux de dessiller ses yeux pourra lire avec profit deux articles assez convaincants. Le premier, au titre éloquent, s'intitule : *Why most published research findings are false*. L'auteur y démontre (ou au moins y soutient) que plus il y a d'enjeux financiers dans un domaine scientifique et/ou que plus le sujet est « chaud », moins les résultats ont des chances d'être vrais [2]. Un autre article est peut-être encore plus convaincant car il rapporte, sous la plume de Richard Horton, éditeur du *Lancet*, les résultats d'une conférence réunissant de nombreux chercheurs dans le domaine biomédical [3]. Il est estimé qu'environ la moitié de ce qui est publié est faux. Le rapport souligne également que beaucoup de chercheurs en sont conscients mais que personne ne souhaite s'atteler à un nettoyage du système.

// Il est estimé qu'environ la moitié de ce qui est publié est faux //

Les raisons de ces positions qui peuvent ôter les illusions à beaucoup sont multiples et hors du champ de cet éditorial pour certaines. Parmi elles, on peut citer les conflits d'intérêts académiques, « l'arrangement » de données (dont on sait qu'il est fréquent, hélas), la fraude caractérisée (relativement rare et qui constitue probablement l'arbre qui cache la forêt), et enfin les conflits d'intérêts financiers qui sont l'objet de cet éditorial.

Nous décrivons de façon générale les conflits d'intérêts financiers dans la recherche biomédicale, leurs effets et les mécanismes qui les entretiennent. Nous verrons ensuite quelques exemples dans le domaine de la recherche clinique en hépato-gastro-entérologie et enfin nous évoquerons les solutions possibles.

Pour citer cet article : Dreyfuss D, Gaudry S. Conflits d'intérêts financiers : un danger pour l'intégrité scientifique, la santé et les finances publiques. *Hépatogastro et Oncologie Digestive* 2023 ; 30 (6) : 1-8. doi : 10.1684/hpg.2023.2594

Les conflits d'intérêts financiers

Quelques définitions et clarifications

Les définitions qui suivent sont issues pour la plupart du volumineux ouvrage de référence intitulé : *Textbook of clinical research ethics* édité sous l'égide en particulier d'Ezekiel Emanuel, l'un des plus grands noms de l'éthique médicale aux États-Unis. Pas moins de trois chapitres de cet ouvrage sont consacrés au problème des conflits d'intérêts.

On peut y lire notamment les phrases suivantes qui permettent de mieux comprendre ce qu'est un conflit d'intérêts [4] :

- "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".

Outre la définition formelle du conflit d'intérêts, les auteurs apportent quelques précisions importantes : premièrement le conflit d'intérêts est une *tendance* qui peut ou non se concrétiser ; deuxièmement il n'est pas illégitime en soi. Cela amène à discuter la prétendue distinction trop souvent mise en avant entre « lien d'intérêt » (« je suis rémunéré d'une façon ou une autre par l'industriel produisant le médicament ou dispositif dont je parle mais cela n'influence pas ma présentation ») et « conflit d'intérêts » (l'influence du lien serait dans ce cas démontrée).

Qui peut être raisonnablement capable d'une telle assertion ? Ce n'est pas à l'orateur ou à l'auteur de le dire mais au public ou au lecteur d'en décider. Ainsi le conflit d'intérêts est bien une potentialité ou un facteur de risque (est-il besoin de développer une cirrhose hépatique pour prouver que la consommation alcoolique est dangereuse ?). Il n'a donc pas besoin d'entraîner un effet délétère, parfois très difficile à prouver, pour exister. L'Organisation Mondiale de la Santé a publié un document intitulé *Comprendre la promotion pharmaceutique et y répondre*¹ dans lequel est notamment expliquée l'illusion de l'unique invulnérabilité. Il s'agit de la croyance que l'on n'est pas influencé par le discours marketing des représentants de l'industrie mais que les collègues le sont. Le phénomène est le même concernant les conflits d'intérêts.

// L'unique invulnérabilité est la croyance que l'on n'est pas influencé par le discours marketing des représentants de l'industrie mais que les collègues le sont //

On y lit également : « Aucune entreprise pharmaceutique ne dépense l'argent de ses actionnaires par générosité désintéressée ». À ce sujet, une autre confusion fréquemment exprimée est que les sommes modiques que beaucoup de médecins ont pu recevoir de la part d'un industriel ne sont pas de nature à influencer leur opinion ni leur pratique. Cette affirmation est contredite par les données de la littérature qui ont indiqué que même un simple repas était associé avec une augmentation de la prescription du produit de l'industriel invitant [5, 6].

¹ Disponible à l'adresse suivante : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-04/comprendre_la_promotion_pharmaceutique_et_y_repondre_-_un_manuel_pratique.pdf

Quels sont leurs potentiels effets sur l'intégrité de la science ?

● Dans les articles originaux

Dans une étude descriptive intitulée *Characterisation of trials where marketing purposes have been influential in study design* [7], environ 20 % des essais randomisés publiés en 2011 dans six des journaux généralistes avec le plus haut impact factor, présentaient des caractéristiques suggérant qu'ils avaient été conçus à des fins de marketing.

De fait, un des chapitres du *Textbook of clinical research ethics* indique : "Data suggest that industry-funded clinical research leads to pro-industry results more frequently than does nonindustry-funded research" [8]. De la même façon, on peut lire dans un éditorial écrit par Marcia Angell : "Clinical research that is published is often biased, usually by designing the studies in ways that will almost inevitably yield favorable results for the sponsor" [9]. La façon de s'y prendre a été remarquablement décrite dans un article de Richard Smith qui fut éditeur du *British Medical Journal* de 1991 à 2004. Le titre de son article est explicatif : *Medical journals are an extension of the marketing arm of pharmaceutical companies* [10]. Il y donne les recettes utilisées pour toujours prouver la supériorité du produit à l'étude (à noter que ce qu'il décrit est parfaitement applicable également à la recherche académique, indépendante de tout lien avec l'industrie). Parmi celles-ci, choisir un comparateur dont on sait qu'il n'est pas efficace, ou l'utiliser à une dose insuffisante, ou à l'inverse trop élevée qui fera apparaître le produit à l'étude moins toxique.

Plusieurs exemples de l'effet des conflits d'intérêts dans les articles originaux en hépato-gastro-entérologie seront exposés par la suite.

● Dans les recommandations

La situation peut être encore plus préoccupante s'agissant de recommandations (qu'elles soient issues de *guidelines* émises par des sociétés savantes, de conférence de consensus ou de toute autre forme de publication) [8]. Ainsi, Marcia Angell [9] rappelle que sur 200 « *practice guidelines* », plus d'un tiers des auteurs avaient un lien d'intérêts avec le produit qu'ils recommandaient. Les recommandations ont un impact évident (et parfaitement connu des industriels) sur la façon de prescrire des cliniciens.

// Sur 200 « *practice guidelines* », plus d'un tiers des auteurs avaient un lien d'intérêt avec le produit qu'ils recommandaient //

Évidemment, cela ne prouve pas que toutes ces recommandations étaient biaisées mais le problème est jugé suffisamment sérieux par certains journaux médicaux pour qu'ils aient récemment modifié leur règlement concernant les auteurs habilités à écrire des recommandations [11-13].

Enfin, pour se convaincre, on peut s'appuyer sur le compte rendu fait dans le *Lancet* d'une enquête de la Chambre des Communes du Royaume-Uni (une instance peu connue pour sa détestation de l'économie de marché) à propos de la « Big Pharma » [14] : "Its overall findings were clear: the influence of the pharmaceutical industry is enormous and out of control" et "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".

Une politique de rémunération bien huilée

Connaître certaines voies de financement peut aider à mesurer l'ampleur du problème. Non seulement, bon nombre d'investigateurs et d'auteurs sont

rémunérés par l'industrie, mais des sommes importantes sont également versées par les industriels aux éditeurs de certains grands journaux médicaux [15] et à des responsables de sociétés savantes [16]. Les conclusions des articles à ce sujet sont sans appel : "Industry payments to journal editors are common and often large, particularly for certain subspecialties. Journals should consider the potential impact of such payments on public trust in published research" [15] et "The quantum of payments raises questions about independence and integrity, adding weight to calls for policy reform" [15].

Une transparence moins bien huilée

Ainsi qu'évoqué plus haut, la non-déclaration des conflits d'intérêt financier par des orateurs est fréquente au cours de congrès. Même si cette déclaration apparaît dans la présentation, il y a plusieurs façons d'é luder le problème comme par exemple en se contentant d'une phrase lapidaire du style : « je n'ai pas de conflit d'intérêts en rapport avec ma présentation ». C'est pourtant au public d'en juger et pas au déclarant comme nous l'avons vu précédemment. Autre technique, afficher une diapositive de conflits d'intérêts avec plus de dix lignes qui ne restent projetées que deux ou trois secondes. Enfin, l'orateur explique parfois que comme il est rémunéré par des firmes concurrentes, cela annule tout conflit d'intérêts. Ce dernier exemple pourrait prêter à sourire mais il est encore plus préoccupant. En effet, un meilleur raisonnement s'inspirerait des mathématiques : les erreurs ne s'additionnent pas (et se soustraient encore moins) mais multiplient leurs effets.

Encore actuellement et malgré quelques progrès dans les déclarations de conflits d'intérêts dans les revues scientifiques, des sommes considérables sont versées par l'industrie aux auteurs de chapitres de certains « textbooks » sans que celles-ci ne soient déclarées [17]. De même, de nombreux « guidelines » sont rédigés par des auteurs qui ne signalent pas (ou partiellement) leurs rémunérations par l'industrie pharmaceutique [18].

Encore plus trompeur, il a été montré que des participants à un vote sur l'approbation par la FDA de nouveaux médicaments avaient reçu des sommes considérables après avoir voté [19].

L'International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) stipule dans ses recommandations² sur la publication d'articles dans des journaux médicaux que "Scientific misconduct in research and non-research publications includes but is not necessarily limited to data fabrication ; data falsification including deceptive manipulation of images ; purposeful failure to disclose relationships and activities ; and plagiarism".

Quelques exemples (parmi de très nombreux) d'articles originaux et de recommandations pour lesquels se pose la question de l'influence des conflits d'intérêts financiers

Ces exemples auront essentiellement trait à l'hépatogastroentérologie, mais ils abondent également dans de nombreuses disciplines (dont celle des auteurs de cet article)

On ne peut néanmoins pas débiter cette section sans rendre hommage à Irène Frachon qui dénonça, malgré des pressions effrayantes, le scandale du Médiateur dans lequel la compromission de grandes pointures de la cardiologie et de l'épidémiologie française furent sévèrement épinglés par un rapport de l'IGAS³.

² <http://www.icmje.org/recommendations/>

³ <https://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/RM2011-001P.pdf>

La prévention des lésions gastro-duodénales lors du traitement par anti-inflammatoires. La catastrophe du rofécoxib

Une étude randomisée évaluant les lésions gastroduodénales liées au nouvel inhibiteur sélectif de la cyclo-oxygénase type 2, le rofécoxib fut menée avec comme comparateur le naproxène. Les investigateurs étaient des ténors de la discipline et tous avaient reçu à divers titres des paiements de la part du fabricant du rofécoxib qui par ailleurs avait financé l'étude. La supériorité du rofécoxib sur l'objectif primaire fut démontrée sans équivoque dans un article publié dans le *New England Journal Medicine* [20]. Mais un fait inquiétant était rapporté de façon surprenante, à savoir qu'il y avait « *moins d'infarctus du myocarde avec le naproxène qu'avec le rofécoxib et que cela était dû à un effet protecteur du naproxène* ». Une telle présentation des faits ne serait plus acceptable de nos jours. Cet article a fait l'objet de deux « *expressions of concern* » par l'éditeur en chef du *New England Journal Medicine*, Jeffrey Drazen. On y apprend que des infarctus du myocarde supplémentaires étaient connus des auteurs mais qu'ils ne les avaient pas mentionnés dans leur analyse soumise au journal. Drazen concluait dans son premier « *expression of concern* » : *"Taken together, these inaccuracies and deletions call into question the integrity of the data on adverse cardiovascular events in this article"* [21] et dans le second : *"The information we have indicates that the VIGOR article, because it did not contain relevant safety data available to the authors more than four months before publication, did not accurately reflect the potential for serious cardiovascular toxicity with rofecoxib. We therefore reaffirm our expression of concern"*. [22]. On se demande pourquoi, dans ces conditions, l'article n'a pas été rétracté. On ne sait pas si le *New England Journal Medicine* ou ses éditeurs recevaient des subsides de l'industriel.

Quoiqu'il en soit, une étude cas-contrôle [23] menée ultérieurement par des investigateurs indépendants (à noter néanmoins que l'un d'entre eux avait servi d'expert pour les avocats des plaignants) a permis par extrapolation, compte tenu de la large prescription du rofécoxib, de calculer qu'il avait été probablement responsable d'une centaine de milliers d'accidents coronariens graves dont plus de 40 % étaient fatals. Évidemment, le médicament fut retiré du marché.

L'intérêt des solutés d'albumine pour la prise en charge de la péritonite bactérienne spontanée du cirrhotique

Il s'agit d'un sujet extrêmement sensible et plus encore coûteux. S'il semble bien y avoir un dogme dans la communauté des hépatologues, c'est celui du caractère salvateur de la perfusion d'albumine concentrée lors de la péritonite bactérienne spontanée (PBS). Ce dogme est tellement ancré dans les esprits qu'une récente étude randomisée évaluant l'intérêt des perfusions d'albumine concentrée au cours de la cirrhose décompensée excluait « pour raisons éthiques » les patients présentant une PBS. Une autre étude randomisée chez les cirrhotiques avec infection non-péritonéale ne retrouvait pas d'effet de l'albumine sur la survie. L'albumine ne manifesterait donc ses effets bénéfiques au cours de l'infection que lors de la PBS ? La physiopathologie de ce phénomène n'est pas d'explication aisée et il faut donc des arguments solides d'*evidence-based medicine* pour affirmer cela. En fait, ils manquent cruellement.

En effet, la recommandation d'utiliser les perfusions d'albumine concentrée au cours des PBS repose essentiellement sur une étude publiée en 1999 dans le *New England Journal of Medicine* [24]. Les conclusions en étaient apparemment sans appel, puisqu'elles montraient une diminution de la fréquence de l'insuffisance rénale aiguë et de la mortalité sous l'effet des perfusions d'albumine concentrée. Aucune déclaration de conflit d'intérêt n'accompagnait cet article. Ce n'était pas le cas, par contre, dans une méta-analyse de quatre essais (dont celui précédemment cité) sur le même sujet [25]. Cette méta-analyse de même

que deux des trois auteurs était subventionnée par une entreprise produisant les solutés d'albumine. Elle confirmait les résultats de l'étude du *New England Journal of Medicine*. Mais... le diable se cache toujours dans les détails et avant de conclure de la même façon que les auteurs, il convient d'examiner le protocole des quatre articles en question. Dans trois cas, le groupe contrôle ne recevait aucun remplissage vasculaire, et dans un cas un soluté (hydroxyéthylamidon) dont il a été démontré depuis qu'il est néphrotoxique et susceptible d'accroître la mortalité. Donc, on peut résumer ainsi : des patients fragiles, atteints d'un sepsis sévère ne recevant pas de remplissage, comparés à des patients recevant un remplissage par albumine. Pas besoin de plus de détails, sauf pour rappeler qu'il s'agit bien d'une des recettes évoquées plus haut pour obtenir le résultat que l'on souhaite [10]. Ou encore qu'à l'évidence il n'y avait pas d'équipose, c'est-à-dire équivalence *a priori* des deux bras [26]. Il n'est pas certain que de tels articles seraient acceptés de nos jours dans de grandes revues ni même qu'un comité d'éthique donnerait son accord pour de tels protocoles. Néanmoins, c'est sur ces arguments contestables qui ont été détaillés dans un article précédent [27] que se fondent la majorité des recommandations sur la prise en charge de la PBS. Ainsi les recommandations de l'*European Association for the Study of the Liver* [28] donnent-ils une recommandation de plus haut grade (I;1) pour la perfusion d'albumine que pour l'administration d'antibiotiques (II-2;1). Défense de rire. À noter que les deux premiers auteurs de ces recommandations recevaient des subsides d'un industriel fabriquant des solutés d'albumine. À l'inverse, des recommandations écrites par des auteurs n'ayant pas de conflit d'intérêts sur le sujet n'accordaient qu'une recommandation faible (*weak*) fondée sur des preuves de qualité elles aussi faibles (*low*) [29].

Des ébauches de solution

Tout d'abord, il faudrait avoir l'esprit biaisé pour conclure de ce qui précède que les auteurs sont opposés à l'industrie. Sans elle, pas de nouveaux médicaments, pas de nouveaux vaccins, pas de nouveaux dispositifs médicaux. Mais il faut garder un esprit critique afin de déceler les situations dans lesquelles l'industrie dépasse son rôle d'inventeur pour se faire agence de marketing par le biais de « leaders d'opinion ».

Les solutions potentielles découlent tout naturellement de ce qui a été exposé plus haut.

Certains ont proposé que le protocole d'un essai clinique portant sur le médicament, l'analyse des résultats et leur présentation soient réalisés par des investisseurs réellement indépendants [7]. Ce n'est sûrement pas simple à mettre en pratique mais cette voie mérite réflexion.

En tout cas, la transparence complète des conflits d'intérêts lors d'une présentation ou l'écriture d'un article est fondamentale. Néanmoins, concernant les éditoriaux ou les recommandations, la transparence peut ne pas suffire. Cela a été magistralement écrit par Marcia Angell [1] : "*We do not believe disclosure is enough to deal with the problem of possible bias. This policy is analogous to the requirement that judges recuse themselves from hearing cases if they have financial ties to a litigant. Just as a judge's disclosure would not be sufficiently reassuring to the other side in a court case, so we believe that a policy of caveat emptor is not enough for readers who depend on the opinion of editorialists*".

C'est ainsi que plusieurs journaux (*JAMA*, *British Medical Journal*, journaux de l'*American Society of Clinical Oncology*) ont édicté des politiques visant à ce que les recommandations pratiques soient essentiellement écrites par des auteurs sans conflit d'intérêt [11-13].

Enfin, la formation des étudiants au sujet des conflits d'intérêts devrait être renforcée, notamment lors de l'apprentissage de la lecture critique d'articles. Il est hélas préoccupant que jusqu'à présent la plupart des facultés n'aient pas suffisamment investi le sujet, comme montré dans un article récent [30]. Néanmoins, l'édiction d'une charte éthique et déontologique par la Conférence des Doyens des Facultés de Médecine et d'Odontologie constitue un tournant important⁴. En effet, cette charte stipule entre autres que les représentants de l'industrie ne doivent pas rencontrer les étudiants ni dans les locaux universitaires ni au cours de leurs stages hospitaliers. Une association d'étudiants intitulée « *La troupe du rire* » avait, avant même l'édiction de cette charte, publié un opuscule intitulé « *Pourquoi garder son indépendance face aux laboratoires pharmaceutiques* »⁵ et qui exposait les points marquants développés par dans le document de l'OMS préalablement cité.

On peut, sans naïveté excessive, espérer que la prise de conscience de l'importance du sujet par les jeunes générations de médecins, favorisée par l'effet conjoint d'une meilleure formation et d'une modification des pratiques éditoriales, permettra de réduire l'influence des conflits d'intérêt financiers [31].

Liens d'intérêts :

Voir Site Transparence Santé (transparence.sante.gouv.fr). DD : aucune convention, ni rémunération, ni avantage. SG : Convention et rémunération de 1 000 € par Zambon-France.

Références

Les références importantes apparaissent **en gras**.

- 1 • Angell M. Is academic medicine for sale? *N Engl J Med* 2000 ; 342 (20) : 1516-1518.
- 2 • Ioannidis JP: Why most published research findings are false. *PLoS Med* 2005 ; 2 (8) : e124.
- 3 • Horton R. Offline: What is medicine's 5 sigma? *Lancet* 2015 ; 385 (9976) : 1380.
- 4 • Emanuel EJ. The concept of conflicts of interest. In: Emanuel EJ, Crouch RA, Lie RK, Miller FG, Wendler D (Eds). *The Oxford textbook of clinical research ethics*. New York : Oxford University Press, 2008 : 758-766.
- 5 • Steinbrook R. Physicians, Industry Payments for Food and Beverages, and Drug Prescribing. *JAMA* 2017 ; 317 (17) : 1753-1754.
- 6 • Psaty BM. Conflict of interest, disclosure, and trial reports. *JAMA* 2009 ; 301 (14) : 1477-1479.
- 7 • Barbour V, Burch D, Godlee F, et al. Characterisation of trials where marketing purposes have been influential in study design: a descriptive study. *Trials* 2016 ; 17 : 31.
- 8 • Hampson LA, Gross CP. Empirical data on conflicts of interest. In: Emanuel EJ, Crouch RA, Lie RK, Miller FG, Wendler D (Eds). *The Oxford textbook of clinical research ethics*. New York : Oxford University Press, 2008 : 767-779.
- 9 • Angell M. Industry-sponsored clinical research: a broken system. *JAMA* 2008 ; 300 (9) : 1069-1071.
- 10 • Smith R. Medical journals are an extension of the marketing arm of pharmaceutical companies. *PLoS Med* 2005 ; 2 (5) : e138.
- 11 • Sox HC. Managing Conflicts of Interest in Practice Guidelines Panels-Reply. *JAMA* 2017 ; 318 (9) : 868.
- 12 • Chew M, Brizzell C, Abbasi K, Godlee F. Medical journals and industry ties. *BMJ* 2014 ; 349 : g7197.
- 13 • American Society of Clinical Oncology. Policy for relationships with companies. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 (16) : 2043-2046.
- 14 • Collier J. Big pharma and the UK Government. *Lancet* 2006 ; 367 (9505) : 97-98.
- 15 • Liu JJ, Bell CM, Matelski JJ, Detsky AS, Cram P. Payments by US pharmaceutical and medical device manufacturers to US medical journal editors: retrospective observational study. *BMJ* 2017 ; 359 : j4619.
- 16 • Moynihan R, Albarqouni L, Nangla C, Dunn AG, Lexchin J, Bero L. Financial ties between leaders of influential US professional medical associations and industry: cross sectional study. *BMJ* 2020 ; 369 : m1505.
- 17 • Piper BJ, Lambert DA, Keefe RC, Smukler PU, Selemo NA, Duperry ZR. Undisclosed conflicts of interest among biomedical textbook authors. *AJOB Empir Bioeth* 2018 ; 9 (2) : 59-68.

⁴ https://conferencedesdoyensdemedecine.org/wp-content/uploads/2020/10/V3_Charte_faculte%CC%81s_me%CC%81decine_odontologie_2017.pdf

⁵ <https://formindep.fr/un-livret-pour-sensibiliser-sur-linfluence-de-lindustrie-pharmaceutique/>

- 18** • Moynihan R, Lai A, Jarvis H, *et al.* Undisclosed financial ties between guideline writers and pharmaceutical companies: a cross-sectional study across 10 disease categories. *BMJ Open* 2019 ; 9 (2) : e025864.
- 19** • Piller C. Hidden conflicts? *Science* 2018 ; 361 (6397) : 16-20.
- 20** • Bombardier C, Laine L, Reicin A, *et al.* Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000 ; 343 (21) : 1520-8, 2 p following 1528.
- 21** • Curfman GD, Morrissey S, Drazen JM. Expression of concern: Bombardier *et al.*, «Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis,». *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 1520-8.
- 22** • Curfman GD, Morrissey S, Drazen JM: Expression of concern reaffirmed. *N Engl J Med* 2006 ; 354 (11) : 1193.
- 23** • Graham DJ, Campen D, Hui R, *et al.* 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. *Lancet* 2005 ; 365 (9458) : 475-481.
- 24** • Sort P, Navasa M, Arroyo V, *et al.* Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999 ; 341 (6) : 403-409.
- 25** • Salerno F, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin infusion improves outcomes of patients with spontaneous bacterial peritonitis: a meta-analysis of randomized trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013 ; 11 (2) : 123-130 e121.
- 26** • Freedman B. Equipoise and the ethics of clinical research. *N Engl J Med* 1987 ; 317 (3) : 141-145.
- 27** • Roux D, Moreau R, Dreyfuss D. Albumin infusion in spontaneous bacterial peritonitis: another brick off the wall? *Ann Intensive Care* 2018 ; 8 (1) : 99.
- 28** • European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L: EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018 ; 69 (2) : 406-460.
- 29** • Aithal GP, Palaniyappan N, China L, *et al.* Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut* 2021 ; 70 (1) : 9-29.
- 30** • Scheffer P, Guy-Coichard C, Outh-Gauer D, *et al.* Conflict of Interest Policies at French Medical Schools: Starting from the Bottom. *PLoS One* 2017 ; 12 (1) : e0168258.
- 31** • Alexandra JF, Roux D, Maisonneuve H, Chousterman B, Ruzsniwski P, Dreyfuss D. Toward improvement of knowledge of financial conflicts of interest in a large medical school in France. *PLoS ONE* 2023 ; 18(5) : e0285894.