



HAL
open science

“ Sunshine on Opinion Leaders ” : étude rétrospective des liens d’intérêt financiers entre les leaders d’opinion médicaux et l’industrie pharmaceutique en France

Marie Clinckemaillie

► To cite this version:

Marie Clinckemaillie. “ Sunshine on Opinion Leaders ” : étude rétrospective des liens d’intérêt financiers entre les leaders d’opinion médicaux et l’industrie pharmaceutique en France. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03117829

HAL Id: dumas-03117829

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03117829>

Submitted on 21 Jan 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L’archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d’enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**THÈSE D'EXERCICE pour l'obtention
du DIPLÔME D'ÉTAT de DOCTEUR EN MÉDECINE**

**« Sunshine on Opinion Leaders » : étude rétrospective
des liens d'intérêt financiers entre les leaders d'opinion
médicaux et l'industrie pharmaceutique en France.**

Présentée et soutenue publiquement le 12 novembre 2020

à la Faculté de Médecine de Nice par

CLINCKEMAILLIE Marie

Née le 10 mars 1991 à BEAUVAIS (60)

Directeur de thèse : M. le Docteur BARBAROUX Adriaan

Membres du jury :

Président : M. le Professeur STACCINI Pascal

Membres : M. le Professeur DARMON David

Mme. le Professeur MONNIER Brigitte

M. le Professeur NAUDET Florian



Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen

Pr. BAQUÉ Patrick

Vice-doyens

Pédagogie

Pr. ALUNNI Véronique

Recherche Pr. DELLAMONICA jean Etudiants M. JOUAN Robin

Chargé de mission projet Campus

Pr. PAQUIS Philippe

Conservateur de la bibliothèque

Mme AMSELLE Danièle

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. RAMPAL Patrick

M. BENCHIMOL Daniel

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénéréologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Georges	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	TRAN Albert	Hépto Gastro-entérologie (52.01)

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	GUÉRIN Olivier	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	LEVRAUT Jacques	Médecine d'urgence (48.05)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophthalmologie (55.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BERTHET Jean-Philippe	Chirurgie Thoracique (51-03)
M.	BOZEC Alexandre	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
Mme	ESTRAN-POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (44-02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mme	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	ORBAN Jean-Christophe	Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (48.01)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
Mme	SEITZ-POLSKI Barbara	Immunologie (47.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	CAMUZARD Olivier	Chirurgie Plastique (50-04)
Mme	CONTENTI-LIPRANDI Julie	Médecine d'urgence (48-04)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	LOTTE Romain	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière (45.01)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
M.	MASSALOU Damien	Chirurgie Viscérale (52-02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
M.	MONTAUDIE Henri	Dermatologie (50.03)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
M.	SQUARA Fabien	Cardiologie (51.02)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	THUMMLER Susanne	Pédopsychiatrie (49-04)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	TRAN Antoine	Pédiatrie (54.01)

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

Mme GROS Auriane Orthophonie (69)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme LANDI Rebecca Anglais

PRATICIEN HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE

M. DURAND Matthieu Urologie (52.04)
M. SICARD Antoine Néphrologie (52-03)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M. GARDON Gilles Médecine Générale (53.03)
Mme MONNIER Brigitte Médecine Générale (53.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme CASTA Céline Médecine Générale (53.03)
M. GASPERINI Fabrice Médecine Générale (53.03)
M. HOGU Nicolas Médecine Générale (53.03)

Constitution du jury en qualité de 4ème membre

Professeurs Honoraires

M. AMIEL Jean	M. GÉRARD Jean-Pierre
M. ALBERTINI Marc	M. GIBELIN Pierre
M. BALAS Daniel	M. GILLET Jean-Yves
M. BATT Michel	M. GRELLIER Patrick
M. BLAIVE Bruno	M. GRIMAUD Dominique
M. BOQUET Patrice	M. HOFLIGER Philippe
M. BOURGEON André	M. JOURDAN Jacques
M. BOUTTÉ Patrick	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LAZDUNSKI Michel
Mme BUSSIERE Françoise	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. LE FICHOUX Yves
M. CANIVET Bertrand	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CASSUTO Jill-patrice	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René

M. COUSSEMENT Alain
 Mme CRENESSE Dominique
 M. DAR COURT Guy
 M. DELLAMONICA Pierre
 M. DELMONT Jean
 M. DEMARD François
 M. DESNUELLE Claude
 M. DOLISI Claude
 Mme EULLER-ZIEGLER Liana
 M. FENICHEL Patrick
 M. FUZIBET Jean-Gabriel
 M. FRANCO Alain
 M. FREYCHET Pierre
 M. GASTAUD Pierre

M. MATTEI Mathieu
 M. MOUIEL Jean
 Mme MYQUEL Martine
 M. ORTONNE Jean-Paul
 M. PRINGUEY Dominique
 M. SANTINI Joseph
 M. SAUTRON Jean Baptiste
 M. SCHNEIDER Maurice
 M. THYSS Antoine
 M. TOUBOL Jacques
 M. TRAN Dinh Khiem
 M. VAN OBBERGHEN
 Emmanuel

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques
 M. BASTERIS Bernard
 M. BENOLIEL José
 Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie
 Mme DONZEAU Michèle
 M. EMILIOZZI Roméo
 M. FRANKEN Philippe
 M. GASTAUD Marcel

M. GIUDICELLI Jean
 M. MAGNÉ Jacques
 Mme MEMRAN Nadine
 M. MENGUAL Raymond
 M. PHILIP Patrick
 M. POIRÉE Jean-Claude
 Mme ROURE Marie-Claire

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	JAMBOU Patrick	Coordination prélèvements d'organes
M.	LEBOEUF Mathieu	gynécologie- obstétrique
Mme	NADEAU Geneviève	Uro-gynécologie
M.	ODIN Guillaume	Chirurgie maxilo-faciale
M.	PEYRADE Frédéric	Onco-Hématologie
M.	PICCARD Bertrand	Psychiatrie
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

Remerciements

À mon président de Jury

Monsieur le Professeur Staccini

Vous me faites l'honneur de présider ce jury,

Merci d'avoir pris le temps de discuter mon projet et nourrir ma réflexion,

Votre jugement à une valeur considérable à mes yeux,

Soyez assuré de mon profond respect et de toute ma reconnaissance.

À mon juge

Monsieur le Professeur Darmon

Vous me faites l'honneur de juger ce travail,

Je sais votre engagement dans la transmission de votre discipline et dans la qualité de la recherche en médecine générale,

J'espère que ce travail sera digne des enseignements du DERMG,

Recevez tous mes remerciements et le témoignage de toute ma considération.

À mon juge

Madame le Professeur Monnier

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de juger mon travail,

Vous qui êtes engagée dans l'enseignement et la recherche en médecine générale,

J'espère vous faire honneur,

Je vous témoigne ma plus grande reconnaissance.

À mon juge

Monsieur le Professeur Naudet

Je te remercie pour ton enthousiasme, ta disponibilité, ton engagement et ton expertise,
Travailler avec toi a été un vrai plaisir et riche d'enseignements,
Les étudiants et chercheurs bretons ont beaucoup de chance de t'avoir,
Sois assuré de mon profond respect et de ma sincère gratitude.

À mon directeur de thèse

Monsieur le docteur Barbaroux

Merci à toi sans qui ce travail n'aurait jamais été possible,
Merci d'avoir cru en moi, d'avoir été si disponible, compréhensif et motivant
Tu es passionné et passionnant,
Je suis fière et chanceuse d'avoir travaillé avec toi.

À Arnaud, tu n'auras jamais autant prouvé tes grandes qualités que cette année, je t'aime pour cela et pour tant d'autres choses. Merci d'être toi et d'être toujours là pour moi.

À mes parents, à qui je dois tout et que je ne pourrais jamais assez remercier, pour votre soutien si solide et votre amour sans faille.

À Mathilde et Pierre, pour votre amour et votre humour (plus douteux). Je suis fier de vous avoir à mes côtés.

À ma grand-mère, pour ton amour et ta bonté infinis, et parce que tu penses à moi tous les jours. Je te dédie ce travail.

À mes copines de toujours : Pauline, Margaux, Manon, Mathou, Estelle ; votre amitié vaut de l'or et compte énormément pour moi.

À mes copains du Nord: Anh-Claire, Caro, Alice, Julie, Chloé, Yves, Pierre, Ugo ; pour nos premiers pas complices et joyeux dans la vie étudiante Amiénoise, et votre amitié si précieuse pour traverser l'externat.

À mes copains du Sud : Julie, Marion, Flo, Anna, Fred ; pour la chance d'avoir été accompagnée par vous dans la vie d'interne, et pour la belle aventure corse que vous m'avez permis de vivre.

Aux praticiens hospitaliers et maîtres de stage inspirants que j'ai croisé sur la route de ma formation.

Je voudrais enfin remercier Alexandre, pour son aide essentielle et considérable à la réalisation de ce travail. Cela a été une chance et un plaisir de collaborer avec toi.

RÉSUMÉ

Objectif

Étudier la nature, le volume et l'évolution des relations financières entre les médecins (leaders d'opinion et non-leaders d'opinion) et l'industrie pharmaceutique et de produits de santé en France.

Type d'étude

Étude rétrospective et descriptive.

Participants

Tous les médecins exerçant en France, avec un focus sur les 548 leaders d'opinion (LO) définis comme les membres du bureau restreint des sociétés savantes ayant publié des guides de pratique clinique en 2018 ou 2019. Ces 99 sociétés ont été identifiées par le recoupement de 3 différents catalogues d'associations professionnelles françaises.

Principales mesures

Le nombre et le montant total des avantages reçus par tous les médecins et par les LO identifiés, année par année depuis 2014. Le nombre et le montant des 2 catégories supplémentaires de liens disponibles depuis 2017 (c'est-à-dire les rémunérations et les conventions), et le nombre de conventions sans montant déclaré; décrites pour tous les médecins et les LO, année par année depuis 2017.

Résultats

Les médecins ont reçu 818m€ (936m\$, 741m£) d'avantages déclarés de 2014 à 2019. 83 % des LO avaient des avantages déclarés. Les 548 LO identifiés représentaient 0,24 % des médecins en France mais ont reçu 1,5 % du montant total des avantages, soit 12,3m€ (14m\$, 11m£ ou 3 700€ par personne et par an).

Les médecins ont reçu 125m€ (143m\$ et 114m£) en conventions déclarées de 2017 à 2019. 1,2 million de conventions (77%) ont eu leur montant caché. Les 548 LO ont reçu 0,72% des conventions en nombre et 2,5% de la valeur des conventions, soit 3,1m€ (3,6m\$, 2,8m£) ou 1 900 € par personne par an (2 200 \$, 1 700 £).

Les médecins ont reçu 156m€ (178m\$ et 141m£) de rémunérations déclarées de 2017 à 2019. Les 548 LO identifiés ont reçu 4,4 % de la valeur totale des rémunérations des médecins, soit 6,8m€ (7,8m\$, 6,2m£) ou 4 100€ par personne et par an (4 800\$, 3 700£).

Presque toutes les sociétés savantes (99 %) comptaient dans leur bureau restreint au moins un LO ayant au moins un lien financier.

Conclusion

Les liens d'intérêt entre les LO et l'industrie en France sont majeurs, ils sont beaucoup plus importants qu'avec les praticiens non LO. La principale limite de cette étude tient à la qualité des informations fournies dans la base de données française : plus des trois quarts des conventions ont leur montant caché malgré l'obligation de l'indiquer. Le montant des paiements soulève des questions sur la nécessaire indépendance de ceux qui rédigent les guides de pratiques cliniques, et ajoute de la légitimité aux appels à une réforme de la réglementation.

Enregistrement : Open Science Framework: osf.io/ajhtx

Mots clés : conflit d'intérêt, liens financiers, leadership, médecins, industrie pharmaceutique

TABLE DES MATIÈRES

Liste des enseignants.....	3
Remerciements.....	10
Résumé.....	13
Table des matières.....	14
Introduction.....	15
Méthode.....	16
Identification des sociétés savantes.....	16
Identification des leaders d'opinion.....	16
Identification et extraction des données de paiement.....	17
Principales mesures et analyse descriptive.....	18
Modifications du protocole.....	18
Participation des patients et du public.....	18
Résultats.....	19
Avantages.....	19
Conventions.....	22
Rémunérations.....	23
Discussion.....	25
Principaux résultats.....	25
Forces et limites.....	25
Comparaison avec la littérature.....	26
Interprétation de l'étude.....	26
Questions restant ouvertes et recherches futures.....	27
Références.....	28

INTRODUCTION

L'intérêt pour les relations entre l'industrie pharmaceutique et les professionnels de la santé ne cesse de croître. Au cours de la dernière décennie, de nombreux pays ont légiféré et imposé la transparence dans les relations entre l'industrie et les médecins. À l'instar des États-Unis avec la loi "Physician Payments Sunshine Act", la France a créé en 2014 la base de données publique "base Transparence Santé" (transparence.santé.gouv.fr)¹⁻³. Les industries pharmaceutiques et de dispositifs médicaux sont tenues par la loi de déclarer dans la base de données la valeur, en nature ou en rémunération, qu'elles transfèrent aux professionnels et organismes de santé en France. Ces liens d'intérêt peuvent affecter tous les aspects de l'activité médicale, de la recherche à la pratique clinique. Les essais cliniques et les méta-analyses commandités par l'industrie pharmaceutique sont plus susceptibles de conclure à l'efficacité des médicaments⁴. Les liens sont associés à des prescriptions plus coûteuses, plus fréquentes et de moindre qualité⁵⁻⁸. Les recommandations pour la pratique clinique, qui définissent les critères de diagnostic et le traitement des maladies, sont également sous influence, puisque leurs auteurs ont des liens avec l'industrie⁹⁻¹⁴.

Les recommandations pour la pratique clinique sont rédigées par des médecins experts, les leaders d'opinion (LO). Le terme LO a été inventé dans les années 1940 par le théoricien de la communication Paul Lazarsfeld et son équipe, dans le cadre d'études sur l'influence qui ont démontré que les personnes se faisaient une opinion davantage à cause de certains individus de leurs réseaux - ou "leaders d'opinion" - qu'à cause des médias ou de la publicité. Plus tard, le groupe de Lazarsfeld a travaillé sur les médecins et a montré que l'influence des réseaux sociaux des médecins est majeure pour leur faire adopter un nouveau médicament^{15,16}. Aujourd'hui, c'est un terme marketing. Dans le secteur de la santé, le mot "LO" désigne les médecins qui influencent la pratique médicale de leurs pairs, y compris les habitudes de prescription. Les entreprises pharmaceutiques engagent des leaders d'opinion à différents stades du processus de développement des médicaments, des essais cliniques jusqu'à la promotion^{17,18}.

Les LO sont des médecins ou des chercheurs respectés dans leur domaine et reconnus pour leur travail. Ils détiennent un titre universitaire et/ou font partie d'un comité d'experts. Ils influencent leurs collègues à grande échelle par leurs publications, leurs interventions lors de congrès et les guides de pratique clinique qu'ils contribuent à rédiger¹⁸⁻²². Comme les LO sont par définition un petit groupe, ils peuvent être une cible privilégiée à des fins commerciales. Des études très récentes ont décrit des liens d'intérêt majeurs entre les dirigeants des sociétés savantes de médecine et l'industrie pharmaceutique en Amérique du Nord^{13,14}. En France, ces liens n'ont jamais été étudiés.

Dans cette étude, nous avons décrit la nature et l'évolution des avantages, des conventions et des rémunérations perçus par les médecins LO et non-LO en utilisant les données de la base Transparence Santé. Nous avons également regroupé les avantages, conventions et rémunérations perçus par ces LO pour chaque société savante à laquelle ils appartiennent.

MÉTHODE

Conformément à notre protocole (enregistré le 29 avril 2020 sur l'Open Science Framework, numéro d'enregistrement : osf.io/ajhtx), nous avons mené une étude rétrospective des relations financières entre l'industrie et les membres des bureaux restreints des sociétés savantes publiant des recommandations de pratique clinique.

Identification des sociétés savantes

Nous avons défini les sociétés savantes comme tout groupe de médecins ayant publié des recommandations de pratique clinique en France. Il peut s'agir d'associations professionnelles dirigées par des médecins pour des médecins, ainsi que d'organisations médicales gouvernementales. Un auteur (MC) a établi la liste des sociétés savantes éligibles en recoupant trois bases de données différentes : le "Catalogue et index des sites médicaux de langue française" (CISMEF) (un catalogue français pour les professionnels de santé qui indexe les principaux sites et documents en langue française²³), "Le Parisien", catalogue des associations professionnelles médicales (encyclopédie française en ligne²⁴) et la "Bibliothèque Médicale AF Lemanissier" (BMLweb) de l'hôpital général du Mans (bibliothèque médicale en ligne de guides, consensus et recommandations pour la pratique clinique gérée par les documentalistes de l'hôpital général et universitaire du Mans²⁵). Nous n'avons inclus que les associations nationales. Les sociétés savantes de maladies rares n'ont pas été incluses ; elles ont été définies comme des associations médicales incluant les termes "maladie rare" dans leur nom. Ensuite, le même auteur (MC) a recherché ceux qui avaient publié au moins une recommandation en 2018 ou 2019 en utilisant Google scholar, la bibliothèque médicale universitaire du CHU du Mans et le moteur de recherche CISMEF pour les recommandations pour la pratique clinique.

Identification des Leaders d'Opinion

En utilisant le site web de chaque société savante, un auteur (MC) a identifié entre octobre 2018 et mai 2020 les membres de leur bureau restreint.

Les LO ont été définis comme membres du bureau de direction de l'association (c'est-à-dire président, vice-président, secrétaire, vice-secrétaire, trésorier, vice-trésorier) mais pas des sous-comités. Nous avons identifié les LO par leur nom, leur spécialité médicale et leur ville de pratique. Si ces informations n'étaient sur le site web de la société savante, MC les a cherché sur le moteur de recherche Google en utilisant leur nom et la spécialité médicale de l'association. Les divergences et les incertitudes dans l'identification des recommandations de pratique clinique ou des sociétés savantes ont été résolues par une discussion avec un deuxième auteur (AB).

La base de données Transparence Santé a été téléchargée le 18 mai 2020 à partir du site web EurosForDocs²⁶. EurosForDocs est un outil inspiré du site américain DollarsForDocs. EurosForDocs vise à faciliter l'interrogation et la compréhension de la base de données Transparence Santé en nettoyant et en regroupant les paiements par catégories et par bénéficiaires. Il harmonise également l'identification des médecins à l'aide de leur numéro d'identification unique dans le Répertoire Partagé des Professionnels de Santé : le "RPPS". Les RPPS sont enregistrés dans l'Annuaire Santé (annuaire.sante.fr), qui identifie les professionnels de santé et leurs situations d'exercice. Les RPPS des LO ont été identifiés par AS sur la base du prénom et du nom, puis s'il y avait des correspondances multiples par département d'exercice, puis par cohérence entre la spécialité d'exercice du LO et le domaine de la société savante. Si aucune correspondance n'était trouvée dans l'Annuaire Santé, les correspondances par nom et prénom étaient effectuées dans la base Transparence Santé. Les incertitudes ont été résolues par inspection manuelle par MC.

Identification et extraction des données de paiements

En utilisant le numéro d'identification unique du Répertoire Partagé des Professionnels de Santé (RPPS), les données relatives aux paiements des LO qui figurent dans EurosForDocs²⁷ ont été automatiquement extraites. Nous avons pris en considération les données à partir de la date à laquelle elles étaient obligatoires à déclarer : avantages du 1er janvier 2014 au 31 décembre 2019 et conventions et rémunérations du 1er janvier 2017 au 31 décembre 2019.

Les "avantages" comprennent tout ce qui est accordé sans contrepartie, en nature ou en espèces, directement ou indirectement, d'un montant supérieur ou égal à 10€ (11,4\$) (taxes comprises). Les "rémunérations" représentent le paiement par les entreprises d'une prestation effectuée par le professionnel de santé, d'un montant supérieur ou égal à 10€. Les "conventions" sont des accords impliquant des obligations de la part du professionnel et de l'entreprise : participation à un congrès, activité de recherche ou d'essai clinique, action de formation, etc. Les caractéristiques et la date à partir de laquelle les paiements étaient obligatoires à déclarer sont présentées dans le **tableau 1**.

Le **tableau 1** présente les 3 catégories de liens d'intérêt et la date à partir de laquelle ils ont dû être déclarés sur la base de données Transparence Santé. La base Transparence Santé a été prévue par la loi Bertrand de "Renforcement de la sécurité des médicaments et des produits de santé" de décembre 2011. Mais elle n'a été ouverte qu'en juillet 2014 en raison de longues négociations sur sa mise en œuvre. Entre janvier 2012 et juin 2014, les déclarations de liens d'intérêt étaient faites sur les sites web des entreprises pharmaceutiques. A partir de juillet 2014, il a été possible de remplir rétroactivement les liens d'intérêt sur la base de données. Il y a donc des informations antérieures à 2014 qui sont très incomplètes.

Type de liens	Définition	Informations obligatoires à déclarer
<i>Avantages</i>	Tout ce qui est alloué ou payé sans contrepartie par une entreprise à un acteur de la santé, d'une valeur supérieure à 10 euros TTC. Catégories d'avantages sur le site = dons, contribution au coût d'événements promotionnels, scientifiques ou professionnels, hébergement, hospitalité, restauration, transport, transport et hospitalité, dons en nature, dons, dons d'argent, subventions, formation, dépenses pour services et conseils, honoraires, association de catégorie ratée, vide, autre.	Identité des parties concernées, montant, nature et date de chaque prestation. Obligatoire depuis la loi de 2013; réellement possible de déclarer sur le site web en 2014.
<i>Conventions</i>	Contrats comportant des obligations de la part du médecin et de l'industrie. Par exemple, participation à un congrès en tant que conférencier (obligation remplie par le professionnel), avec paiement des frais de transport et d'hébergement (obligation remplie par l'entreprise). Les conventions concernent les activités de recherche, les essais cliniques, la participation à un congrès scientifique, les activités de formation, etc.	Identité des parties concernées, de l'organisateur, du nom, de la date et du lieu de l'événement, de la date de la convention, de son objet précis (obligatoire depuis la loi de 2013; réellement possible de déclarer sur le site en 2014) et du montant (obligatoire depuis la loi de 2016), réellement possible de déclarer sur le site en 2017)
<i>Rémunérations</i>	Paiement d'une prestation effectuée par le professionnel de santé d'une valeur supérieure à 10 euros TTC.	Identité des parties, bénéficiaire final, date de paiement, montant s'il est supérieur ou égal à 10 euros (possible de déclarer sur le site depuis 2015 mais obligatoire depuis la loi de 2016).

Principales mesures et analyse descriptive

La mesure principale était le montant total des avantages reçus par l'ensemble des médecins et par les LO identifiés, année par année depuis 2014. Ce montant a été décrit par catégories de liens. Nous avons utilisé et adapté les catégories spécifiques d'EuroforDocs : nous avons utilisé les catégories "restauration", "transport", "hospitalité", "hébergement", "service et conseil", "autre" comme dans EuroforDocs. Nous avons fusionné les catégories "dons", "dons en nature", "dons en espèces", "subventions", "formation" dans la catégorie "dons-subventions-formation". Nous avons fusionné les catégories "contribution aux coûts d'événements promotionnels, scientifiques ou professionnels" et "transport et hospitalité" dans la catégorie "contribution aux coûts d'événements promotionnels". Nous avons obtenu 8 catégories.

Une mesure secondaire, ajoutée a posteriori, était le nombre et le montant des 2 catégories de paiements disponibles après 2017 (c'est-à-dire les conventions et les rémunérations) et le nombre de conventions sans montant déclaré, décrites pour tous les médecins et les LO, année par année depuis 2017.

La distribution des résultats individuels des LO agrégés pour chaque société savante est également présentée. Les données quantitatives ont été décrites en utilisant la médiane (intervalle interquartile, IQR). Les résultats binaires ont été décrits à l'aide de n (pourcentage). Toutes les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel R²⁸.

Modifications du protocole

Nous avons pris en compte les avantages déclarés à partir de 2014 (l'année à partir de laquelle ils devaient obligatoirement être déclarés sur la base) alors que notre protocole ne précisait pas la date de début.

La mesure secondaire comprenant les conventions et les rémunérations ne faisait pas partie de notre protocole initial car ces déclarations n'étaient obligatoires à déclarer qu'à partir de 2017. Cependant, après avoir constaté que les rémunérations représentaient annuellement plus de 3 fois le montant des avantages après 2017, nous avons décidé d'inclure les conventions et rémunérations, car nous aurions pu manquer une partie importante des liens entre les médecins et l'industrie.

Le protocole ne prévoyait pas de seuil pour les différents montants déclarés dans la base de données. Cependant, comme nous avons identifié des valeurs de paiement aberrantes, il est apparu que la base de données contenait probablement des erreurs (par exemple, certains avantages peuvent avoir été déclarés en centimes par l'entreprise [les valeurs aberrantes se terminant généralement par deux zéros]). Nous avons alors décidé d'exclure tous les montants supérieurs à 100 000€ (118 000 \$) pour un seul paiement. Cela correspond à 35 observations extrêmes (34 en 2019, 1 en 2018, soit 0,0005% des avantages) mais 32 millions d'euros (4% du total et 13% de 2019). Nous avons également indiqué les médianes, plutôt que les moyennes, pour diminuer l'influence des observations extrêmes.

Participation des patients et du public

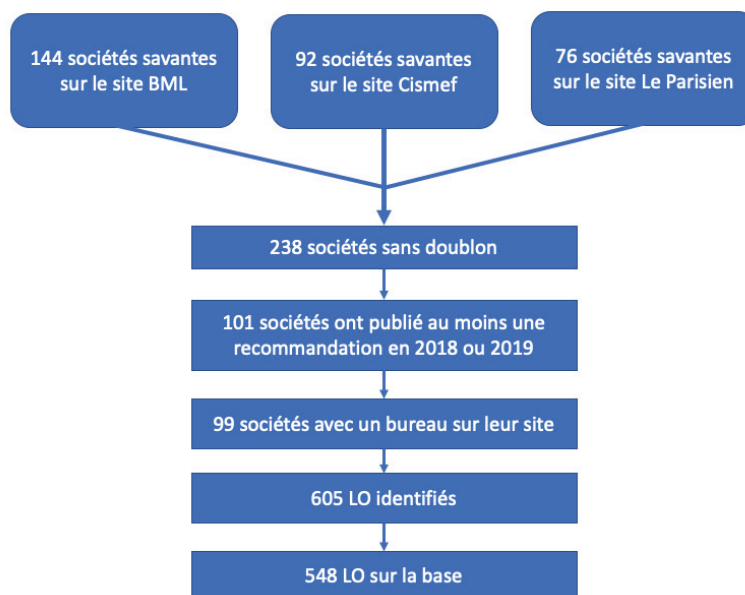
Les patients et le public ont été impliqués à travers l'association française FORMINDEP qui vise à améliorer l'indépendance de la formation médicale des médecins. Les membres de FORMINDEP (patients et médecins) ont aimablement accepté de participer à la relecture et correction du manuscrit. L'organisation française CI3P (Centre d'Innovation Patient et Partenariat Public de la Faculté de Médecine de Nice) a également accepté de participer à la relecture et correction du manuscrit. Leurs commentaires ont permis d'améliorer la qualité du manuscrit, en particulier la discussion.

RÉSULTATS

Participants

Nous avons identifié 238 sociétés savantes. 101 d'entre elles avaient produit des guides de pratique clinique en 2018 et/ou 2019, 2 d'entre elles n'avaient pas de site web ou pas de bureau sur leur site web. Nous avons identifié 605 LO, 548 d'entre eux ont été trouvés dans la base de données Transparence Santé. Le nombre de LO dans chaque société savante allait de 1 à 12, avec une médiane de 6. 12 LO appartenait à plus d'une société savante.

Figure 1. Organigramme



La base Transparence Santé

La base de données publique Transparence Santé, analysée depuis le site web EurosForDocs, contenait 6 milliard € (7,1b\$; 5,5b £) de liens sur 8 ans. Les avantages représentaient 1,7 milliards d'euros, les conventions 1,3 milliards d'euros et les rémunérations 3 milliards d'euros. (26) Les avantages sont obligatoires à déclarer depuis 2014 et les conventions et rémunérations sont obligatoires à déclarer depuis 2017. Les avantages sont donc présentés ci-dessous à partir de 2014 et les accords / rémunérations à partir de 2017.

Avantages (2014-2019)

Pour l'ensemble des médecins, 7 354 492 avantages ont été déclarés pour un montant total de 818 millions d'€ (936 millions de \$, 741 millions de £) de 2014 à 2019. Le montant médian d'un avantage était de 46 € (IQR= 25-60) (54 \$, 42 £).

83% des LO ont au moins un avantage déclaré de 2014 à 2019. Les avantages déclarés pour les LO représentaient 0,68 % du nombre total des avantages déclarés aux médecins et 1,5 % du montant total des avantages déclarés aux médecins, soit 12,3 millions d'€ (14 millions de \$, 11 millions de £). Le montant médian d'un avantage pour un LO était de 60€ (IQR = 30 - 214).

Au total, les avantages déclarés à l'ensemble des médecins ont diminué en nombre et en valeur au fil du temps, passant de 1,3 million d'avantages pour 151 millions d'€ en 2014 à 923 000 avantages pour 108 millions d'€.

Le nombre, la valeur et la proportion de avantages déclarés aux LO ont diminué de 9 687 avantages (0,70 % du nombre total des avantages des médecins) pour 2,2 millions d'€ (1,5 % de la valeur totale des avantages des médecins) à 6044 avantages (0,65 % du nombre total de avantages des médecins) pour 1,5 million d'€ (1,4 % de la valeur totale des avantages des médecins).

L'évolution année par année pour chaque catégorie spécifique de avantages de 2014 à 2019 est présentée dans le **tableau 2**.

Une augmentation des valeurs d'avantages déclarés a été constaté dans les catégories "contribution au coût d'événements promotionnels", "services et conseils" et "dons-subventions-formation". Pour l'ensemble des médecins, le montant médian pour « contribution aux coûts des événements promotionnels » a été multiplié par 7,3 de 2014 à 2019, passant de 60€ (IQR= 50-400) à 440€ (IQR= 260-650). Pour les LO, le montant médian pour « contribution aux coûts des événements promotionnels » est passé de 320€ (IQR= 60-591) à 538€ (IQR= 290-796).

Pour l'ensemble des médecins, le montant médian pour « services et conseils » a été multiplié par 4,4 de 2014 à 2019, passant de 26€ (IQR= 22-30) à 116€ (IQR= 25-83). Pour les LO, le montant médian pour « services et conseils » a été multiplié par 5,2 de 2014 à 2019, passant de 30€ (IQR = 24-120) à 158€ (69-506).

Pour l'ensemble des médecins, le montant médian pour « dons - subventions – formation » a été multiplié par 2,6 de 2014 à 2019, passant de 21€ (IQR = 17-30) à 55€ (IQR = 25-144). Pour les LO, le montant médian pour « dons-subventions-formation » est resté stable, passant de 83€ (IQR= 60-275) à 80€ (IQR= 42-180).

Les trois catégories d'avantages qui représentaient les plus importantes proportions en nombre et en valeur totale étaient les mêmes pour les médecins LO et non-LO : restauration, transport et hébergement. Pour l'ensemble des médecins, la restauration représentait 68% du nombre et 25% de la valeur des avantages (206 millions d'€) ; le transport représentait 7,5% du nombre et 25% de la valeur des avantages (200 millions d'€) ; et l'hébergement représentait 6,7% du nombre et 18% de la valeur des avantages (146 millions d'€). Pour les LO, la restauration représentait 52 % du nombre et 9,7 % de la valeur des avantages (1,2 million d'euros), le transport 19 % du nombre et 43 % de la valeur des avantages (5,3 millions d'euros), l'hébergement 13 % du nombre et 17 % de la valeur des avantages (2 millions d'euros).

Tableau 2. Montant médian (IQR) des avantages des médecins LO et non-LO en euros (€).

<i>Catégorie d'avantages</i>	<i>Catégorie des médecins</i>	2014	2015	2016	2017	2018	2019
<i>Hébergement</i>	<i>Ensemble des médecins</i>	210(165-314)	215 (165-341)	215 (170-314)	215 (164-323)	221 (170-349)	218 (173-328)
	<i>LO</i>	218 (172-305)	220 (170-330)	218 (179-296)	226 (176-313)	221 (175-323)	229 (180-344)
<i>Hospitalité</i>	<i>Ensemble des médecins</i>	50 (27-118)	45 (25-60)	46 (24-60)	55 (30-60)	53 (28-60)	52 (28-60)
	<i>LO</i>	70 (30-448)	58 (28.2-258)	60 (30-258)	80.5 (40-362)	60 (29-319)	60 (30-329)
<i>Restauration</i>	<i>Ensemble des médecins</i>	40 (24-55)	40 (24-56)	38 (23-55)	38 (23-56)	38 (23-56)	38 (24-57)
	<i>LO</i>	40 (23-59)	40 (23-59)	40 (23-58)	40 (23-58)	40 (24-59)	40 (24-59)
<i>Transport</i>	<i>Ensemble des médecins</i>	208 (91-420)	200 (88-398)	191 (85-380)	189 (79-357)	182 (81-344)	177 (77-332)
	<i>LO</i>	202 (70-471)	206 (74.2-461)	244 (96-477)	207 (77-445)	198 (79.8-414)	187 (71-395)
<i>Contribution au coût d'évènement promotionnel</i>	<i>Ensemble des médecins</i>	60 (50-400)	60 (50-404)	60 (44-400)	200 (55-455)	400 (250-590)	440 (260-650)
	<i>LO</i>	320 (60-591)	350 (60-600)	390 (87-650)	450 (186-729)	470 (290-740)	538 (290-796)
<i>Dons-Subventions-Formation</i>	<i>Ensemble des médecins</i>	21 (17-30)	23 (17-50)	36 (23-94)	62 (30-171)	55 (29-171)	55 (25-144)
	<i>LO</i>	83 (60-275)	68 (27.5-1578)	96 (63.5-138)	76 (45-192)	155 (42-225)	80 (42-180)
<i>Services et conseils</i>	<i>Ensemble des médecins</i>	26 (22-30)	30 (22-45)	30 (24-50)	30 (25-40)	50 (25-80)	116 (40-362)
	<i>LO</i>	30 (24-120)	47 (29-325)	65 (30-600)	32 (25-83)	130 (74-309)	158 (69-506)
<i>Autre</i>	<i>Ensemble des médecins</i>	100 (30-350)	140 (30-496)	100 (19-375)	22 (16-84)	25 (16-104)	49 (16-220)
	<i>LO</i>	337 (34.8-1000)	800 (195-1188)	700 (100-1000)	310 (23-915)	40 (12-153)	79.5 (12-500)
<i>TOTAL</i>	<i>Ensemble des médecins</i>	45 (25-60)	45 (25-60)	45 (25-60)	46 (25-60)	48 (25-60)	49 (26-60)
	<i>LO</i>	59 (29-198)	60 (30-224)	60 (30-217)	60 (30-213)	60 (31-214)	60 (31-210)

La grande majorité (99 %) des sociétés savantes avait au moins un membre de leur bureau ayant eu au moins un avantage déclaré depuis 2014. Par société savante, le montant total médian des avantages déclarés pour l'ensemble de leurs LO respectifs de 2014 à 2019 était de 61 000€ (IQR= 14 000-143 000) (70 000 \$, 55 000 £) mais variait fortement d'une association à l'autre. 1 % des sociétés savantes a déclaré un total de 0 € par an en avantages pour leur LO. 16 % des sociétés savantes avaient moins de 1 000 € par an d'avantages déclarés pour leur LO. 32% des sociétés savantes avaient entre 1 000€ et 10 000€ au total par an en avantages déclarés pour leur LO. 39% des sociétés savantes avaient entre 10 000€ et 50 000€ au total par an en avantages déclarés pour leur LO. 11 % des sociétés savantes avaient plus de 50 000 € au total par an en avantages déclarés pour leur LO.

Conventions (2017-2019)

Pour l'ensemble des médecins, il y avait 1.67 millions de conventions déclarées. 1.28 millions de conventions (77 %) avaient leur montant caché. 389 000 conventions avaient un montant déclaré pour un total de 125 millions d'€ (143 millions de \$, 114 millions de £) de 2017 à 2019.

Les conventions déclarées aux LO représentaient 0,72 % de toutes les conventions déclarées aux médecins et 2,5 % de leur valeur, soit 3 millions d'€ (3 millions de \$, 2 millions de £) pour les 21% de conventions avec montant. 9496 conventions (79%) avaient leur montant caché.

Au total, pour tous les médecins, la valeur des conventions déclarées a augmenté de 42 millions d'€ en 2017 à 43 millions d'€ en 2019. Le nombre et la valeur des conventions des LO a diminué comme le montre la **figure 2**.

L'évolution année par année du montant total, du nombre de conventions avec montant caché, le nombre de conventions avec un montant et le montant médian des conventions sont présentés dans le **tableau 3**.

Pour l'ensemble des médecins, le nombre de conventions au montant caché a diminué de 446 000 (79 %) en 2017 à 394 000 (72 %) en 2019.

Le nombre, la valeur et la proportion des conventions déclarées aux LO ont diminué chaque année, passant de 4 400 conventions (0,78 % du nombre de conventions pour les médecins) et 1,1 million d'euros (2,6 % de la valeur des conventions pour les médecins) en 2017 à 3 500 conventions (0,64 % du nombre de conventions pour les médecins) et 1 million d'euros (2,3 % de la valeur des conventions pour les médecins) en 2019.

Le nombre de conventions avec montant caché pour les LO a diminué de 3 500 (80%) en 2017 à 2 600 (76%) en 2019.

Par société savante, le montant total médian des conventions déclarées pour leur LO respectifs de 2017 à 2019 était de 15 900€ (IQR= 390 à 35 617) (18 900 \$, 14 000 £).

Tableau 3. Montant total, nombre de conventions avec montant caché et montant médian (IQR) des conventions, montant total et médian (IQR) des rémunérations des médecins LO et non-LO, année par année depuis qu'ils sont obligatoires à déclarer.

Catégorie de liens d'intérêt	Catégorie de médecins	Montant	2017	2018	2019	Total	
<i>Conventions</i>	<i>Ensemble des médecins</i>	Nombre de conventions avec montant caché (pourcentage du nombre de conventions)	446 204 (79%)	443 687 (79%)	394 393 (72%)	1 284 284	
		Valeur totale des conventions avec montant déclaré en €	42 905 877	39 962 079	43 098 150	125 966 106	
		Nombre de conventions avec un montant déclaré en €	118 860	119 844	150 987	389 691	
	<i>LO</i>	Nombre de conventions avec montant caché (pourcentage du nombre de conventions)	3 514 (80%)	3 319 (80%)	2 663 (76%)	9496	
		Valeur totale des conventions avec montant déclaré en €	1 123 947	1 040 295	1 000 651	3 164 893	
		Nombre de conventions avec un montant déclaré en €	903	837	843	2583	
	<i>Rémunérations</i>	<i>Ensemble des médecins</i>	Montant total en €	49 152 264	53 142 546	54 254 342	156 549 152
			Médiane (IQR)	300 (65-750)	350 (65-800)	130 (50-613)	250
			Nombre de rémunérations	77 277	77 436	96 160	250 573
<i>LO</i>		Montant total en €	2 355 894	2 346 293	2 172 827	6 875 014	
		Médiane (IQR)	946 (527-1440)	1000 (600-1497)	998 (538-1375)	1000	
		Nombre de rémunérations	1950	1901	1867	5718	

Rémunérations (2017-2019)

Pour l'ensemble des médecins, 250 873 rémunérations ont été déclarées pour un montant de 156 millions € (178 millions de \$, 141 millions de £) de 2017 à 2019. Le montant total médian pour les rémunérations était de 250€ (IQR 55-742) (296, £226). Les rémunérations déclarées pour les LO représentaient 2,3 % du nombre total de rémunérations des médecins pour 4,4 % de la valeur totale des rémunérations des médecins, soit 6,8 millions d'€ (7,8 millions de \$, 6,2 millions de £). Le montant total médian pour les LO était 4 fois plus élevé que pour les autres médecins, soit 1 000€ (IQR 556-1440) (1 100 \$, 904 £).

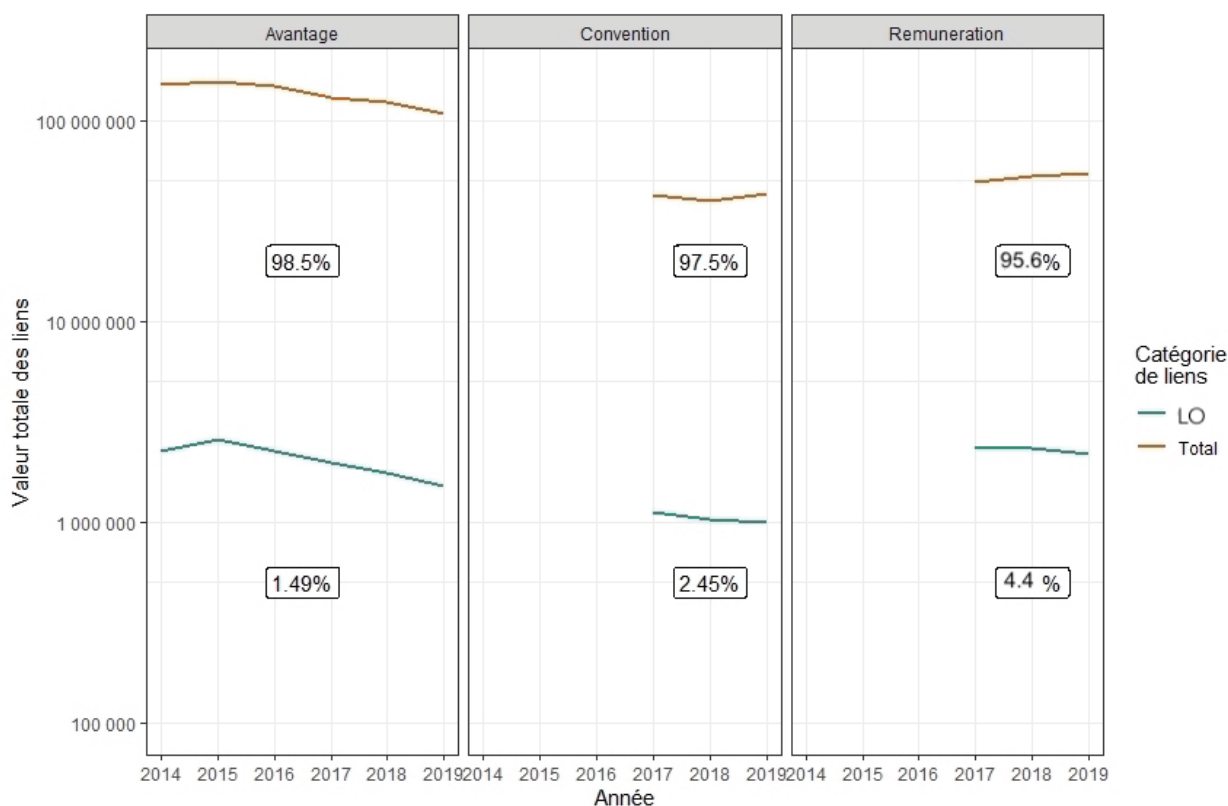
Pour l'ensemble des médecins, les rémunérations ont augmenté en nombre et en valeur totale, mais ont fortement diminué en montant médian. L'évolution année par année du montant total des rémunérations est présentée dans le **tableau 3**.

Pour l'ensemble des médecins, les rémunérations déclarées ont augmenté de 77 277 rémunérations pour 49 millions d'€ en 2017 à 96 160 rémunérations pour 54 millions d'€ en 2019. Le montant total médian des rémunérations a été divisé par plus de 2, passant de 300 (IQR = 65-750) en 2017 à 130 en 2019 (IQR = 50-613).

Le nombre, la valeur et la proportion des rémunérations déclarées aux LO ont diminué chaque année de 2017 (1 900 rémunérations, 2,5% du nombre de rémunérations des médecins, soit 2,3 millions d'€ et 4,8% de la valeur des rémunérations des médecins) à 2019 (1 800 rémunérations, 1,9% du nombre de rémunérations des médecins, soit 2,1 millions d'€ et 4% de la valeur des rémunérations des médecins en 2019).

Par société savante, le montant total médian des rémunérations déclarées pour leur LO respectifs de 2017 à 2019 était de 21 000€ (IQR = 1012 à 68 977) (25 000, 19 000 £).

Figure 2. Évolution des 3 types de liens financiers pour les médecins LO et non-LO. Le nombre et la valeur des avantages déclarés à l'ensemble des médecins ont diminué; le nombre, la valeur et la proportion des avantages déclarés aux LO ont diminué. Les conventions déclarées à l'ensemble des médecins ont augmenté; le nombre, la valeur et la proportion des conventions déclarées aux LO ont diminué. Les rémunérations déclarées à l'ensemble des médecins ont augmenté; le nombre, la valeur et la proportion des rémunérations déclarées aux LO ont diminué.



DISCUSSION

Principaux résultats

Sur la base de l'analyse de données publiquement disponibles, 818 millions d'euros d'avantages ont été déclarés aux médecins en France entre 2014 et 2019. De 2017 à 2019, 125 millions d'euros de conventions et 156 millions d'euros de rémunérations ont été déclarés aux médecins en France.

Les 548 LO identifiés représentaient 0,24% des médecins et étaient associés à 1,5% de la valeur des avantages déclarés, 2,4% de la valeur des conventions déclarées et 4,4% de la valeur des rémunérations déclarées.

Pour l'ensemble des médecins, le montant total des avantages déclarés est en baisse, le montant total des conventions déclarées et des rémunérations déclarées est en hausse.

Pour les LO, le nombre, la valeur et la proportion des avantages, des conventions et des rémunérations diminuent au fil du temps.

Pour l'ensemble des médecins, les avantages représentaient le lien d'intérêt le plus important en terme de montant. Pour les LO, les rémunérations représentaient le lien d'intérêt le plus important en terme de montant, avec un montant médian quatre fois plus élevé par personne que pour l'ensemble des médecins. Plus des trois quarts des conventions avaient leur montant caché, ce qui rend l'étude de ces liens très difficile, surtout parmi les LO, puisqu'ils ont trois fois plus de conventions en nombre et dix fois plus de conventions en valeur par personne que les autres médecins.

Presque toutes les sociétés savantes comptaient au moins un LO ayant reçu un ou plusieurs avantages depuis 2014 (99 %). Sur l'ensemble de la période, le montant total médian déclaré des avantages par association était de 61 000 € (70 000 \$, 55 000 £).

97 % des sociétés savantes comptaient au moins un LO ayant un ou plusieurs liens d'intérêt entre 2017 et 2019. De 2017 à 2019, le montant total médian par société savante était de 15 900€ pour les conventions et de 21 900€ pour les rémunérations.

Le nombre et le montant des avantages déclarés variaient fortement d'une association à l'autre, allant de 0 à 160 000€ (189 000 \$, 144 000 £) pour l'ensemble des LO d'une même association de 2014 à 2019.

Forces et limites

Cette étude est exhaustive de tous les liens déclarés dans la base de données française Transparence Santé : nous avons inclus tous les médecins exerçant en France, avec un focus sur un groupe de LO, et analysé tous les avantages, conventions et rémunérations depuis qu'ils sont obligatoires à déclarer. Cependant, les déclarations peuvent être sous-estimées puisque plus des trois quarts des conventions ont leur montant caché malgré l'obligation de l'indiquer, ce qui rend leur interprétation impossible et tout effort de transparence fortement biaisé. Il est probable que de nombreux liens soient mal renseignés ou sous-renseignés, car les données proviennent des déclarations de l'industrie pharmaceutique elle-même et il n'existe aucun contrôle officiel sur ces déclarations²⁹.

Enfin, jusqu'en octobre 2017, les rémunérations peuvent avoir été mal classées, car il était possible de les déclarer soit comme des avantages, soit comme des rémunérations.

Individuellement, tout lien peut être sous-estimé par des fautes de frappe dans la base de données, empêchant l'identification. Par exemple, lorsque la société déclarante fait une erreur dans l'orthographe du nom de famille ou dans le numéro d'identification du médecin au moment de la déclaration.

D'autre part, certaines déclarations peuvent également être surestimées. La valeur de certains avantages semble avoir été entrée en centimes par les entreprises, car nous avons trouvé des

valeurs aberrantes. Nous avons essayé de limiter l'influence de ces valeurs extrêmes en calculant les médianes plutôt que les moyennes.

La base est perfectible mais elle a l'avantage de rendre les déclarations obligatoires, accessibles et réutilisables, contrairement à d'autres pays^{3,30}.

La façon dont nous avons défini les LO peut nous avoir amenés à sous-estimer les montants perçus par les LO en France. En l'absence d'une définition unique et officielle, nous avons dû choisir une définition des leaders d'opinion médicaux. Nous nous sommes concentrés sur les bureaux restreints de sociétés savantes influentes, de sorte que nos LO représentent une petite partie des LO en France. Les autres candidats légitimes étaient l'ensemble des membres des sociétés savantes, les chefs de service des hôpitaux universitaires ou les professeurs d'université de médecine. Ajouter plus de LO aurait augmenté le nombre de liens perçus par les LO, mais il est plus difficile de prévoir dans quel sens aurait varié le montant médian individuel par LO.

Comparaison avec la littérature

Nos résultats sont concordants avec ceux observés aux États-Unis. Une très récente étude américaine a montré que près des trois quarts des dirigeants des dix sociétés savantes les plus influentes aux États-Unis avaient des liens avec l'industrie pharmaceutique, avec de grandes variations dans le montant des paiements déclarés entre les sociétés savantes¹³. Aux États-Unis, les liens sont divisés en paiements pour la recherche et en paiements généraux. Les paiements généraux comprennent les honoraires de consultants, les redevances, les transports, la restauration et l'hébergement, et peuvent être comparés à notre catégorie « avantages ». Des paiements généraux totalisant 24,8 millions de dollars (20,8 millions d'euros, 18,9 millions de livres sterling) ont été déclarés aux 235 LO des 10 sociétés savantes les plus influentes en 3 ans. Le total médian en paiement général était de 6 000 \$ (IQR 309 à 54 000 \$) (5 000€, 4 500€).

Si l'on compare les paiements généraux des 235 LO aux États-Unis et les avantages des 548 LO en France, les LO aux États-Unis ont reçu 10 fois plus par personne et par an en montant total que les LO en France, et plus de 83 fois plus en montant médian.

Aux États-Unis, le montant des paiements généraux variait considérablement d'une société savante à l'autre, de 129 000 à 9,5 millions de dollars. Nous avons également constaté de grandes variations pour les sociétés savantes en France, mais le montant total maximum des avantages pour une association en France ne dépasse pas 189 000 \$.

Le montant des avantages aux États-Unis semble être beaucoup plus important. Dans notre étude, nous avons inclus les sociétés savantes indépendamment de leur taille, de leur coût ou de leur influence. Nous avons inclus de petites associations ayant une exposition internationale bien moindre que les 10 associations américaines les plus influentes, ce qui diminue les montants moyens reçus par nos LO. En outre, les 235 LO aux États-Unis représentent une population 5 fois plus importante et 4 fois plus de médecins, ce qui constitue un retour sur investissement potentiel beaucoup plus important. Enfin, aux États-Unis, il y a davantage de paiements obligatoires à déclarer, et il existe des mesures coercitives et des sanctions efficaces²⁹.

Interprétation de l'étude

Malgré les multiples appels à garder leur distance^{13,31-34}, les LO ont toujours des relations privilégiées avec l'industrie pharmaceutique. Cette situation pose à nouveau la question de l'indépendance de la médecine, et souligne que les recommandations des experts peuvent être influencées par l'industrie, et à leur tour influencer la pratique médicale dans son ensemble. Finalement, cela peut entraîner une baisse de la qualité des recommandations et une perte de confiance dans les LO et les médecins en général. Plusieurs recommandations de pratiques

cliniques ont été abrogées car il y a eu des doutes sur l'indépendance des experts qui ont participé à leur rédaction³⁵⁻³⁸. Chakroun et al. ont montré que la divulgation des conflits d'intérêts réduit la confiance du public et des médecins dans les LO³⁹. Les liens financiers peuvent être instrumentalisés pour discréditer toute position d'expert, leur existence devenant un argument suffisant pour remettre en cause l'avis scientifique⁴⁰⁻⁴².

Une découverte majeure de notre étude, à savoir la dissimulation massive des montants des conventions malgré l'obligation légale de les déclarer, suggère que la transparence est partielle et que les chercheurs et les citoyens n'ont accès qu'à la partie émergée de l'iceberg des liens d'intérêt.

Questions restant ouvertes et recherches futures

Nous avons montré des différences dans les paiements reçus par les LO mais nous n'avons pas étudié si le montant des liens était corrélé avec la spécialité médicale ou le coût des maladies concernées.

De nombreuses questions restent sans réponse sur les conséquences cliniques des liens financiers entre médecins et industrie, surtout lorsque ces médecins sont responsables de l'élaboration des recommandations pour la pratique clinique. Des recherches futures devraient porter sur les conventions dès que leurs montants seront disponibles, et se concentrer sur d'autres types de LO comme les autres membres des sociétés savantes influentes, les chefs de service des hôpitaux universitaires et les professeurs d'université de médecine. Les liens financiers pourraient être suivis dans le temps afin de faciliter l'évolution vers l'indépendance. En France, l'indépendance est une obligation légale, ainsi qu'une responsabilité éthique et déontologique⁴³, dépendant de la volonté des individus mais aussi des politiques.

L'indépendance des organismes de formation continue et la loi Bertrand (équivalent français du Sunshine Act) correspondent à des choix politiques courageux et indispensables, mais notre société a encore un gros potentiel d'amélioration, notamment en termes d'expertise médicale indépendante de l'industrie pharmaceutique.

Références

1. LOI N° 2011-2012 Du 29 Décembre 2011 Relative Au Renforcement de La Sécurité Sanitaire Du Médicament et Des Produits de Santé.; 2011.
2. Décret n° 2016-1939 du 28 décembre 2016 relatif à la déclaration publique d'intérêts prévue à l'article L. 1451-1 du code de la santé publique et à la transparence des avantages accordés par les entreprises produisant ou commercialisant des produits à finalité sanitaire et cosmétique destinés à l'homme | Legifrance. Accessed June 14, 2020. <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2016/12/28/AFSX1637582D/jo/texte>
3. Fabbri A, Santos Ancel I, Mezinska S, Mulinari S, Mintzes B. Sunshine Policies and Murky Shadows in Europe: Disclosure of Pharmaceutical Industry Payments to Health Professionals in Nine European Countries. *Int J Health Policy Manag.* 2018;7(6):504-509. doi:10.15171/ijhpm.2018.20
4. Lundh A, Lexchin J, Mintzes B, Schroll JB, Bero L. Industry sponsorship and research outcome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2:MR000033. doi:10.1002/14651858.MR000033.pub3
5. Brunt CS. Physician characteristics, industry transfers, and pharmaceutical prescribing: Empirical evidence from medicare and the physician payment sunshine act. *Health Serv Res.* Published online October 1, 2018. doi:10.1111/1475-6773.13064
6. Hadland SE, Rivera-Aguirre A, Marshall BDL, Cerdá M. Association of Pharmaceutical Industry Marketing of Opioid Products With Mortality From Opioid-Related Overdoses. *JAMA Netw Open.* 2019;2(1):e186007. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.6007
7. DeJong C, Aguilar T, Tseng C-W, Lin GA, Boscardin WJ, Dudley RA. Pharmaceutical Industry–Sponsored Meals and Physician Prescribing Patterns for Medicare Beneficiaries. *JAMA Intern Med.* 2016;176(8):1114. doi:10.1001/jamainternmed.2016.2765
8. Goupil B, Balusson F, Naudet F, et al. 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. *The BMJ.* 2019;367. doi:10.1136/bmj.l6015
9. Schott G, Dünneweber C, Mühlbauer B, Niebling W, Pacht H, Ludwig W-D. Does the Pharmaceutical Industry Influence Guidelines? *Dtsch Arztebl Int.* 2013;110(35-36):575-583. doi:10.3238/arztebl.2013.0575
10. Horn J, Checketts JX, Jawhar O, Vassar M. Evaluation of Industry Relationships Among Authors of Otolaryngology Clinical Practice Guidelines. *JAMA Otolaryngol Neck Surg.* 2018;144(3):194-201. doi:10.1001/jamaoto.2017.2741
11. Combs TR, Scott J, Jorski A, Heavener T, Vassar M. Evaluation of Industry Relationships Among Authors of Clinical Practice Guidelines in Gastroenterology. *JAMA Intern Med.* 2018;178(12):1711-1712. doi:10.1001/jamainternmed.2018.4730
12. Checketts JX, Sims MT, Vassar M. Evaluating Industry Payments Among Dermatology Clinical Practice Guidelines Authors. *JAMA Dermatol.* 2017;153(12):1229-1235. doi:10.1001/jamadermatol.2017.3109
13. 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. doi:10.1136/bmj.m1505
14. Elder K, Turner KA, Cosgrove L, et al. Reporting of financial conflicts of interest by Canadian clinical practice guideline producers: a descriptive study. *Can Med Assoc J.* 2020;192(23):E617. doi:10.1503/cmaj.191737
15. Sismondo S. How to make opinion leaders and influence people. *CMAJ Can Med Assoc J.* 2015;187(10):759-760. doi:10.1503/cmaj.150032
16. Coleman J, Katz E. The Diffusion of an Innovation among Physicians! :18.
17. The Pharma Marketing Glossary. Pharma Marketing Network. Accessed July 19, 2020. <https://www.pharma-mkting.com/glossary/>
18. Moynihan R. Key opinion leaders: independent experts or drug representatives in disguise? *BMJ.* 2008;336(7658):1402-1403. doi:10.1136/bmj.39575.675787.651
19. Sismondo S. Key Opinion Leaders and the Corruption of Medical Knowledge: What the Sunshine Act Will and Won't Cast Light on. *J Law Med Ethics.* 2013;41(3):635-643. doi:10.1111/jlme.12073
20. Meffert JJ. Key opinion leaders: where they come from and how that affects the drugs you prescribe. *Dermatol Ther.* 2009;22(3):262-268. doi:10.1111/j.1529-8019.2009.01240.x
21. Revue Prescrire. Leaders d'opinion : coûteux, mais rentables pour les firmes pharmaceutiques. 2005;25(266):777.
22. Revue Prescrire. Les leaders d'opinion, instrument marketing des firmes. *Rev Prescrire.* 2012;32(341):219.
23. Société savante - CISMef. Accessed June 14, 2020. <http://www.chu-rouen.fr/page/cismef-type-ressource/societe-savante>
24. Liste de sociétés savantes scientifiques en France. Accessed June 14, 2020.

<http://dictionnaire.sensagent.leparisien.fr/LISTE%20DE%20SOCIETES%20SAVANTES%20SCIENTIFIQUES%20EN%20FRANCE/fr-fr/>

25. Nouveautés, consensus et lignes directrices - Bmlweb. Accessed June 14, 2020. <http://www.bmlweb.org/nouveaute.html>
26. Euros for Docs - vision par professionnel bénéficiaire. Accessed June 14, 2020. <https://www.eurosfordocs.fr/metabase/dashboard/2>
27. Traitement des données EurosforsDocs. Euros For Docs. Accessed June 14, 2020. <https://www.eurosfordocs.fr/data/>
28. R Development Core Team (2005). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL: <http://www.R-project.org>. Accessed August 12, 2020. <https://wp.unil.ch/asi/documentation/citer-r-dans-un-rapport/>
29. Rapport : La prévention des conflits d'intérêts en matière d'expertise sanitaire – mars 2016. Accessed August 5, 2020. <https://www.ccomptes.fr/sites/default/files/EzPublish/20160323-prevention-conflits-interets-en-matiere-expertise-sanitaire.pdf#page=65>
30. Stoll M, Hubenschmid L, Koch C, Lieb K. Voluntary disclosures of payments from pharmaceutical companies to healthcare professionals in Germany: a descriptive study of disclosures in 2015 and 2016. *BMJ Open*. 2020;10(9):e037395. doi:10.1136/bmjopen-2020-037395
31. Fava GA. Should the drug industry work with key opinion leaders? No. *BMJ*. 2008;336(7658):1405. doi:10.1136/bmj.39541.731493.59
32. Sculier J-P. Conflits d'intérêt : une notion souvent (volontairement) ignorée des médecins Conflicts of interest : a concept often (voluntary) ignored by physicians. *Rev Med Brux*. 2010;(31):199-205.
33. Wilson M. The Sunshine Act: Commercial conflicts of interest and the limits of transparency. *Open Med*. 2014;8(1):e10-e13.
34. Moynihan R, Bero L, Hill S, et al. Pathways to independence: towards producing and using trustworthy evidence. *BMJ*. 2019;367. doi:10.1136/bmj.l6576
35. Renforcer la transparence et la gestion des conflits d'intérêts. Haute Autorité de Santé. Accessed August 5, 2020. https://www.has-sante.fr/jcms/c_1056764/fr/renforcer-la-transparence-et-la-gestion-des-conflits-d-interets
36. Dyslipidémies : face au doute sur l'impartialité de certains de ses experts, la HAS abroge sa recommandation. Haute Autorité de Santé. Accessed August 5, 2020. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2885402/fr/dyslipidemies-face-au-doute-sur-l-impartialite-de-certains-de-ses-experts-la-has-abroge-sa-recommandation
37. Traitement médicamenteux du diabète de type 2 : recommandation retirée le 2 mai 2011. Haute Autorité de Santé. Accessed August 5, 2020. https://www.has-sante.fr/jcms/c_459270/fr/traitement-medicamenteux-du-diabete-de-type-2-recommandation-retiree-le-2-mai-2011
38. Barbaroux A, Jedat V. Lifelong continuing education. Critical analysis of scientific and medical information. Management of links of interest. *exercer* 2020;163:233-6.
39. Chakroun R, Milhabet I. Medical opinion leaders conflict of interests: effects of disclosures on the trust of the public and general practitioners. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2011;59(4):233-242. doi:10.1016/j.respe.2010.12.011
40. Conflits d'intérêts : Karine Lacombe répond à Didier Raoult. *egora.fr*. Published June 26, 2020. Accessed August 5, 2020. <https://www.egora.fr/actus-pro/sante-publique/59825-conflits-d-interets-karine-lacombe-repond-a-didier-raoult>
41. Girard E. 118.000 euros de MSD, 116.000 euros de Roche : faut-il s'inquiéter des liens entre labos et conseils scientifiques ? Marianne. Published April 3, 2020. Accessed August 5, 2020. <https://www.marianne.net/societe/118000-euros-de-msd-116000-euros-de-roche-faut-il-s-inquieter-des-liens-entre-labos-et>
42. Sallet F, Lebossé V, Toulemonde M. #TransparenceCHU : comment nous avons enquêté sur les liens entre labos et médecins. *leparisien.fr*. Published January 10, 2020. Accessed August 6, 2020. <https://www.leparisien.fr/economie/transparencechu-comment-nous-avons-enquete-sur-les-liens-entre-labos-et-medecins-10-01-2020-8233257.php>
43. *Code de La Santé Publique - Article R4127-5*. Vol R4127-5.

INTRODUCTION

Interest in relationships between the pharmaceutical industry and healthcare professionals is still growing. Over the past decade, many countries have legislated and mandated transparency in industry-physician relations. Following the example of the USA with the US Physician Payments Sunshine Act, France created the Transparency in Healthcare public database (transparence.santé.gouv.fr) in 2014.¹⁻³ Pharmaceutical and medical device industries are required by law to disclose in the database the value, in kind or in remunerations, they transfer to healthcare professionals and healthcare organizations in France. Such ties may affect every aspects of medical activity, from research to clinical practice. Clinical trials and meta-analyses sponsored by the pharmaceutical industry are more likely to conclude that drugs are effective than non-sponsored trials.⁴ Industry's transfers of value to physicians have been shown to be associated with more expensive, more frequent and of lower quality prescriptions⁵⁻⁸. Recommendations for clinical practice, which define the diagnostic criteria and treatment of the diseases, are also under influence, since their authors have ties with the industry.⁹⁻¹⁴

Usually, guidelines are drafted by expert physicians, Opinion Leaders (OL). The term OL was coined in studies of influence in the 1940s by communications theorist Paul Lazarsfeld and his team who demonstrated that, in some areas, people changed their opinions more because of some individuals in their networks - or "opinion leaders" - than because of media or advertising. Later, Lazarsfeld's group worked on doctors and showed that the influence of the physicians' social networks is major to make them adopt a new drug.^{15,16} Nowadays the term "OL" is used in the marketing field. In the health sector, the term OL refers to physicians who influence their peers' medical practice, including but not limited to prescribing behaviour. Pharmaceutical companies hire opinion leaders at different stages of the drug development process, from clinical trials to promotion.^{17,18}

Typically, OL are physicians or researchers who are respected in their field and recognized for their work. They hold an academic title and/or belong to a committee of experts. They influence their colleagues on a large scale through their publications, their interventions at congresses and the clinical practice guidelines they contribute to write.¹⁸⁻²² As OL are by definition a small, influent group, they might be a favored target for commercial purposes. Very recent studies have described major ties between leaders of professional medical associations and the pharmaceutical industry in North America.^{13,14} In France, these links had never been studied.

In this study we described the nature and evolution of gifts, agreements and remunerations perceived by opinion leaders and non-opinion leaders using the data from the Transparency in Healthcare database. We also grouped gifts, agreements and remunerations perceived by these OL for each professional medical association they belong to.

METHODS

As per our protocol (registered on April 29th 2020 on the Open Science Framework, registration number: osf.io/ajhtx) we conducted a retrospective study of the financial relationships between industry and board members of the national professional medical associations publishing clinical practice guidelines.

Identifying professional medical associations

We have defined professional medical associations as any group of physicians who published clinical practice guidelines in France. It could be professional associations led by doctors for doctors, as well as governmental medical organizations. One author (MC) built the list of eligible professional medical associations by cross-checking three different databases: the “Catalogue et index des sites médicaux de langue française” (CISMEF) (a French catalogue for health professionals that indexes the main French-language sites and documents²³), “Le Parisien” review professional medical associations catalogue (an online French encyclopedia²⁴) and the “Bibliothèque Médicale AF Lemanissier” (BMLweb) from the general hospital of Le Mans (an online medical library of guidelines, consensus and recommendations for clinical practice managed by the documentalists of the general and teaching hospital of Le Mans²⁵). We included only national associations. Rare disease professional medical associations were not included; they were defined as medical associations including the terms “rare disease” in their name. Then, the same author (MC) searched for those who had published at least one recommendation in 2018 or 2019 using Google scholar, academic medical library of the general and teaching hospital of Le Mans and the CISMEF search engine for recommendations for clinical practice.

Identifying Opinion Leaders

Using each professional medical association’s website, one author (MC) identified between October 2018 and May 2020 all physicians who were board members.

OL were defined as members of the association’s board or governing council (i.e. president, vice-president, secretary, vice-secretary, treasurer, vice-treasurer) but not of sub-committees. We identified OL by their name, medical specialty and city of practice. In case this information was not found on the professional medical association website, MC searched for this information on the Google search engine using their name and the medical specialty of the association. Discrepancies and uncertainties in identifying guidelines or professional medical associations were resolved by discussion with a second author (AB).

The Transparency in Healthcare database was downloaded on may 18, 2020 from the website EurosForDocs²⁶. EurosForDocs is a tool inspired by the American website DollarsForDocs. EurosForDocs aims to help querying and understanding the Transparency in Healthcare database by cleaning and grouping of payments by categories and by beneficiaries. It also harmonizes the identification of doctors using their unique identification number in the National Healthcare Professional Registry : the “RPPS” (Répertoire Partagé des Professionnels de Santé). RPPS are registered in the Health Directory database (annuaire.sante.fr), which identifies health professionals and their practice situations. RPPS of the OL were identified by AS based on first name and surname, then if multiple matches by department of exercise, then by coherence between specialty of practice and medical association field. If no match was found on Health Directory database, matches by name and surname were made on Transparency in Healthcare database. Uncertainties were resolved by manual inspection by MC.

Identifying and extracting payment details

By using the unique identification number in the National Healthcare Professional Registry (Répertoire Partagé des Professionnels de Santé, RPPS), data on payments for the identified leaders who appeared in EuroForDocs 27 were automatically extracted, using categories within the database: gifts, agreements and remunerations. We took into consideration the data from the date they were obligatory to declare: gifts from January 1, 2014 to December 31, 2019 and agreements and remunerations from January 1, 2017 to December 31, 2019.

“Gifts” include anything that is granted without consideration, in kind or in cash, directly or indirectly, of an amount greater than or equal to 10€ (\$11,4) (including taxes). “Remunerations” represent the payment by companies for work or services, of an amount greater than or equal to 10€. “Conventions” are agreements involving obligations on both sides: participation in a congress, research or clinical trial activity, training action, etc. The characteristics and date from where the payments were mandatory to declare are presented in **table 1**.

Table 1 presents the 3 categories of links of interest and the date from where they had to be declared on the Transparency in Healthcare database (base Transparence Santé). The Transparency in Healthcare database was laid down in the "Strengthening the safety of medicines and health products" law of December, 2011. But it was only launched in July, 2014 due to lengthy negotiations on its implementation. Between January, 2012 and June, 2014, declarations of links of interest were made on pharmaceutical companies websites. As of July, 2014, it is possible to retroactively fill in the links of interest on the database. So there are information prior to 2014 which are very incomplete.

<i>Type of ties</i>	Definition	Information mandatory to declare
<i>Gifts</i>	Anything that is allocated or paid without consideration by a company to a health actor, with a value of more than 10 euros including taxes. Available categories on the website = gifts, contribution to the cost of promotional, scientific or professional events, accommodation, hospitality, catering, transport, transport and hospitality, in-kind donations, donations, donations of money, grants, training, expenditures for services and advice, fees, failed category association, empty, other.	Identity of the parties concerned, amount, nature and date of each benefit. Mandatory since the law of 2013; actual website availability in 2014.
<i>Agreements</i>	Contracts involving obligations on the part of the physician and the industry. For example, participation in a congress as a speaker (obligation fulfilled by the professional), with payment for transport and accommodation (obligation fulfilled by the company). The conventions concern research activities, clinical trials, participation in a scientific congress, training activities, etc.	Identity of the parties concerned, the organizer, the name, date and place of the event, date of the agreement, its precise purpose (mandatory since the law of 2013 ; actual website availability 2014) and the amount (mandatory since the law of 2016, actual website availability in 2017)
<i>Remunerations</i>	Payment for work or services with a value of more than 10 euros including taxes.	Identity of the parties, final beneficiary, date of payment, amount if it is greater than or equal to 10euros (available since 2015 but mandatory since the law of 2016).

Outcome measures and descriptive analyses

Our primary outcome was the total amount of gifts received by all the medical physicians and by the identified OL, year by year since 2014. This amount was then described by categories of ties. We have used and adapted the specific categories from EurosforDocs: we have used the categories "catering", "transport", "hospitality", "accommodation", "service and consulting", "other" as it was in EurosforDocs. We have merged the categories "gifts", "gifts-in-kind", "cash donations", "grants", "training" into the category "donations-grants-training". We have merged the categories "contribution to the cost of promotional, scientific or professional events" and "transport and hospitality" into the category "contribution to the cost of promotional events". We obtained 8 categories.

A secondary outcome, added *a posteriori*, was the number and amount of the 2 additional categories of payments available after 2017 (i.e. agreements and remunerations) and the number of agreements without amount declared described for all physicians and OL, year by year since 2017.

Distribution of individual results of OL pooled for each professional medical association is also presented. Quantitative data were described using median (inter-quartile range, IQR). Binary outcomes were described using n (percentage). All analyses were performed using R.²⁸

Changes to protocol

We took into account gifts declared from 2014 (the year they were mandatory to declare) while our protocol did not make clear the starting date.

The secondary outcome including agreements and remunerations was not part of our initial protocol as these declarations were only mandatory since 2017. However, after having noted that remunerations represented yearly more than 3 times the amount of gifts after 2017, we decided to include agreements and remunerations, because we might have missed an important part of physicians-industry ties.

The protocol did not provide a threshold to be set for the various amounts declared on the database. However, as we identified some outliers with implausible amounts, it was likely that the database contained some errors (e.g. some gifts may have been reported in cents by the company [outliers typically ending in two zeros]). We have then decided to exclude all amounts exceeding 100 000€ (\$118 000) for a single payment. It corresponds to 35 extreme observations (34 in 2019, 1 in 2018, i.e. 0.0005% of the gifts) but 32m€ (4% of the total and 13% of 2019). We have also reported the medians rather the mean to be less biased due to the influence of any extreme observations.

Patient and public involvement

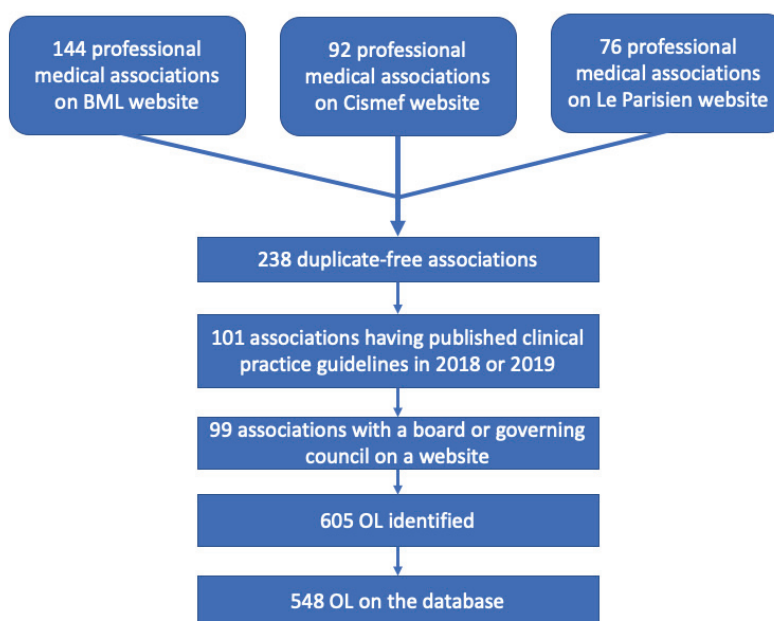
Patients and public were involved throughout the French FORMINDEP association that aims to improve the independence of physicians' medical education. FORMINDEP's members (patients and physicians) kindly accepted to participate to the manuscript reviewing and editing. French CI3P organization (Patient and Public Partnership Innovation Center of the Faculty of Medicine of Nice) also accepted to participate to the manuscript reviewing and editing. Their comments enhanced the manuscript's quality, especially the discussion.

RESULTS

Participants

We identified 238 professional medical associations. 101 of them had produced clinical practice guidelines in 2018 and/or 2019, 2 of them had no website or no board on their website. We identified 605 OL, 548 of them were found on the Transparency in Healthcare database. The number of OL in each professional medical association ranged from 1 to 12, with a median of 6. 12 OL belonged to more than one professional medical association.

Figure 1. Flowchart



Transparency in Healthcare public database

The Transparency in Healthcare public database, acceded with the EurosForDocs website contained 6b€ (\$7.1b, £5.5b) of ties over 8 years. Gifts represented 1.7b€, agreements represented 1.3b€ and remunerations represented 3b€. ²⁶ Gifts are mandatory to declare since 2014 and agreements and remunerations are mandatory to declare since 2017. Gifts are therefore presented below from 2014 and agreements / remunerations from 2017.

Gifts (2014-2019)

For all physicians 7 354 492 gifts were declared for a total amount of 818m€ (\$936m, £741m) from 2014 to 2019. The median amount for a gift was 46€ (IQR= 25-60) (\$54, £42).

83% of OL had at least one gift declared from 2014 to 2019. Gifts declared for the OL represented 0.68% of the number of all gifts declared to physicians and 1.5% of the total amount of gifts declared to physicians, i.e. 12.3m€ (\$14m, £11m). The median amount for a gift to a OL was 60€ (IQR = 30 – 214).

Overall, the gifts declared to all physicians were decreasing in number and value over time, from 1.3m gifts for 151m€ in 2014 to 923 000 gifts for 108m€.

The number, the value and the proportion of gifts declared to OL were decreasing from 9 687 gifts (0.70% of the total number of gifts to physicians) for 2.2m€ (1.5% of the total value of gifts to physicians) to 6044 gifts (0.65% of the total number of gifts to physicians) for 1.5m€ (1.4% of the total value of gifts to physicians).

The evolution year by year for each specific category of gift from 2014 to 2019 is presented in **Table 2**.

Table 2. Median (IQR) amount of gifts to OL and non-OL physicians in euros (€).

<i>Gifts category</i>	<i>Physicians category</i>	2014	2015	2016	2017	2018	2019
<i>Accommodation</i>	<i>All physicians</i>	210(165-314)	215 (165-341)	215 (170-314)	215 (164-323)	221 (170-349)	218 (173-328)
	<i>OL</i>	218 (172-305)	220 (170-330)	218 (179-296)	226 (176-313)	221 (175-323)	229 (180-344)
<i>Hospitality</i>	<i>All physicians</i>	50 (27-118)	45 (25-60)	46 (24-60)	55 (30-60)	53 (28-60)	52 (28-60)
	<i>OL</i>	70 (30-448)	58 (28.2-258)	60 (30-258)	80.5 (40-362)	60 (29-319)	60 (30-329)
<i>Catering</i>	<i>All physicians</i>	40 (24-55)	40 (24-56)	38 (23-55)	38 (23-56)	38 (23-56)	38 (24-57)
	<i>OL</i>	40 (23-59)	40 (23-59)	40 (23-58)	40 (23-58)	40 (24-59)	40 (24-59)
<i>Transport</i>	<i>All physicians</i>	208 (91-420)	200 (88-398)	191 (85-380)	189 (79-357)	182 (81-344)	177 (77-332)
	<i>OL</i>	202 (70-471)	206 (74.2-461)	244 (96-477)	207 (77-445)	198 (79.8-414)	187 (71-395)
<i>Contributions to the cost of promotional events</i>	<i>All physicians</i>	60 (50-400)	60 (50-404)	60 (44-400)	200 (55-455)	400 (250-590)	440 (260-650)
	<i>OL</i>	320 (60-591)	350 (60-600)	390 (87-650)	450 (186-729)	470 (290-740)	538 (290-796)
<i>Donations-Grants - Training</i>	<i>All physicians</i>	21 (17-30)	23 (17-50)	36 (23-94)	62 (30-171)	55 (29-171)	55 (25-144)
	<i>OL</i>	83 (60-275)	68 (27.5-1578)	96 (63.5-138)	76 (45-192)	155 (42-225)	80 (42-180)
<i>Service and consulting</i>	<i>All physicians</i>	26 (22-30)	30 (22-45)	30 (24-50)	30 (25-40)	50 (25-80)	116 (40-362)
	<i>OL</i>	30 (24-120)	47 (29-325)	65 (30-600)	32 (25-83)	130 (74-309)	158 (69-506)
<i>Other</i>	<i>All physicians</i>	100 (30-350)	140 (30-496)	100 (19-375)	22 (16-84)	25 (16-104)	49 (16-220)
	<i>OL</i>	337 (34.8-1000)	800 (195-1188)	700 (100-1000)	310 (23-915)	40 (12-153)	79.5 (12-500)
<i>TOTAL</i>	<i>All physicians</i>	45 (25-60)	45 (25-60)	45 (25-60)	46 (25-60)	48 (25-60)	49 (26-60)
	<i>OL</i>	59 (29-198)	60 (30-224)	60 (30-217)	60 (30-213)	60 (31-214)	60 (31-210)

Increases were found in the categories “contribution to the cost of promotional events”, “services and consulting” and “donations-grants-training”. For all physicians, the median amount for contribution to the cost of promotional events was multiplied by 7.3 from 2014 to 2019, increasing from 60€ (IQR= 50-400) to 440€ (IQR= 260-650). For OL, the median amount for contribution to the cost of promotional events increasing from 320€ (IQR= 60-591) to 538€ (IQR= 290-796).

For all physicians, the median amount for services and consulting was multiplied by 4.4 from 2014 to 2019, increasing from 26€ (IQR= 22-30) to 116€ (IQR= 25-83). For OL, the median amount for services and consulting was multiplied by 5.2 from 2014 to 2019, increasing from 30€ (IQR = 24-120) to 158€ (69-506).

For all physicians, the median amount for donations-grants-training was multiplied by 2.6 from 2014 to 2019, increasing from 21€ (IQR= 17-30) to 55€ (IQR= 25-144). For OL the median amount for donations-grants-training remained stable from 83€ (IQR= 60-275) to 80€ (IQR= 42-180).

The 3 categories of gifts that represented the largest proportions in number and total value were the same for non-OL and OL physicians: catering, transportation and accommodation. For all physicians, catering accounted for 68% of the number and 25% of the value of the gifts (206 m€) ; transportation accounted for 7.5% of the number and 25% of the value of the gifts (200 m€); and accommodation accounted for 6.7% of the number and 18% of the value of the gifts (146 m€). For the OL, catering accounted for 52% of the number and 9.7% of the value of the gifts (1.2m€) transport accounted for 19% of the number and 43% of the value of the gifts (5.3m€); accommodation accounted for 13% of the number and 17% of the value of the gifts (2m€).

The vast majority (99%) of the professional medical associations had at least one member of its board or governing council who had at least one declared gift since 2014. Per professional medical association, the median total amount of gifts declared for all their corresponding OL from 2014 to 2019 was 61 000€ (IQR= 14 000-143 000) (\$70 000, £55 000) but varied widely between associations. 1% of the professional medical associations had a total of 0€ per year in gift declared for their OL. 16% of the professional medical associations had less than 1 000€ in total per year in gifts declared for their OL. 32% of the professional medical associations had between 1 000€ and 10 000€ in total per year in gifts declared for their OL. 39% of the professional medical associations had between 10 000€ and 50 000€ in total per year in gifts declared for their OL. 11% of the professional medical associations had more than 50 000 € in total per year in gifts declared for their OL.

Agreements (2017-2019)

For all physicians, they were 1.67 millions agreements declared. 1.28 millions agreements (77%) had their amount hidden. 390 000 agreements had a declared amount for a total of 125m€ (\$143m, £114m) from 2017 to 2019.

Declared agreements to OL represented 0.72% of all agreements declared to physicians and 2.5% of the value of the agreements to physicians, i.e. 3m€ (\$3m, 2m£) for the 21% agreements with a declared amount. 79% of agreements had their amount hidden.

Overall, agreements declared to all physicians were increasing from 42m€ in 2017 to 43m€ in 2019. The number and the value of agreements to the LO were decreasing as depicted in **Figure 3**.

The evolution year by year of the total amount, number of agreements with hidden amount, number of agreements with a declared amount, and median amount of agreements is presented in **table 3**.

Table 3. Total amount, number of agreements with hidden amount and median (IQR) amount of agreements, total and median (IQR) amount of remunerations to OL and non-OL physicians, year by year since they are mandatory to declare.

Payment category	Physicians category	Amount	2017	2018	2019	Total	
<i>Agreements</i>	<i>All physicians</i>	Number of agreements with hidden amount (percentage of the number of agreements)	446 204 (79%)	443 687 (79%)	394 393 (72%)	1 284 284	
		Total value of agreements with a declared amount in €	42 905 877	39 962 079	43 098 150	125 966 106	
		Number of agreements with a declared amount in €	118 860	119 844	150 987	389 691	
	<i>OL</i>	Number of agreements with hidden amount (percentage of the number of agreements)	3 514 (80%)	3 319 (80%)	2 663 (76%)	9496	
		Total value of agreements with a declared amount in €	1 123 947	1 040 295	1 000 651	3 164 893	
		Number of agreements with a declared amount in €	903	837	843	2583	
	<i>Remunerations</i>	<i>All physicians</i>	Total amount in €	49 152 264	53 142 546	54 254 342	156 549 152
			Median (IQR)	300 (65-750)	350 (65-800)	130 (50-613)	250
			Number of remunerations	77 277	77 436	96 160	250 573
<i>OL</i>		Total amount in €	2 355 894	2 346 293	2 172 827	6 875 014	
		Median (IQR)	946 (527-1440)	1000 (600-1497)	998 (538-1375)	1000	
		Number of remunerations	1950	1901	1876	5718	

The agreements with a hidden amount for all physicians were decreasing from 446 000 (79%) in 2017 to 394 000 (72%) in 2019.

The number, the value and the proportion of agreements declared to OL were decreasing each year, from 4 400 agreements (0.78% of the number of agreements to physicians) and 1.1m€ (2.6% of the value of agreements to physicians) in 2017 to 3 500 agreements (0.64% of the number of agreements to physicians) and 1m€ (2.3% of the value of agreements to physicians) in 2019.

The number of agreements with a hidden amount for OL was decreasing from 3 500 (80%) in 2017 to 2 600 (76%) in 2019.

Per professional medical association, the median total amount of agreements declared to all their corresponding OL from 2017 to 2019 was 15 900€ (IQR= 390 to 35 617) (\$18 900, £14 000).

Remunerations (2017-2019)

For all physicians, 250 873 remunerations were declared for 156m€ (\$178m, £141m) from 2017 to 2019. The total median amount for remuneration was 250€ (IQR 55-742) (\$296,

£226). The declared remunerations of the OL represented 2.3% of the total number of remunerations to physicians for 4.4% of the total value of remunerations to physicians, i.e. 6.8m€ (\$7.8m, £6.2m). The total median amount for OL was 4 times higher than for other physicians: i.e. 1 000€ (IQR 556-1440) (\$1 100, £904).

For all physicians, remunerations were increasing in number and total value but were decreasing sharply on median amount. The evolution year by year of the total amount of remunerations is presented in **table 3**. Remunerations declared for all physicians were increasing from 77 277 remunerations for 49m€ in 2017 to 96 160 remunerations for 54m€ in 2019. The median total amount for remunerations was divided by more than 2, decreasing from 300 (IQR = 65-750) in 2017 to 130 in 2019 (IQR = 50-613).

The number, the value and the proportion of remunerations declared to OL were decreasing each year from 2017 (1 900 remunerations, 2.5% of the number of remunerations to physicians, accounting for 2.3m€ and 4.8% of the value of remunerations to physicians) to 2019 (1 800 remunerations, 1.9% of the number of remunerations to physicians, accounting for 2.1m€ and 4% of the value of remunerations to physicians in 2019).

Per professional medical association, the median total amount of remunerations declared for all their corresponding OL from 2017 to 2019 was 21 000€ (IQR = 1012 to 68 977) (\$25 000, £19 000).

Figure 3. Evolution of the 3 kinds of financial ties for OL and all physicians. The gifts declared to all physicians were decreasing in number and value over time; the number, the value and the proportion of gifts declared to OL were decreasing. The agreements declared to all physicians were increasing; the number, the value and the proportion of agreements declared to OL were decreasing. The remunerations declared to all physicians were increasing; the number, the value and the proportion of remunerations declared to OL were decreasing.



DISCUSSION

Principle findings

Based on analysis of publicly available payment data, 818m€ of gifts were declared to physicians in France from 2014 to 2019. From 2017 to 2019, 125m€ of agreements and 156m€ of remunerations were declared to physicians in France.

The 548 identified OL represented 0.24% of the physicians and were associated to 1.5% of the declared gifts, 2.4% of the declared agreements and 4.4% of the declared remunerations in value.

For all physicians, the total amount of declared gifts was decreasing, the total amount of declared agreements and remunerations were increasing.

Among OL, the number, value and proportion of gifts, agreements and remunerations were decreasing over time.

For all physicians, gifts represented the largest amount declared. Among OL, remunerations represented the largest amount declared with a median amount per capita 4 times higher than for other physicians. More than three-quarters of the agreements had their amounts hidden, making it very difficult to quantify these kind of ties, especially among OL since they have three times more agreements in number and ten times more agreements in value per capita than other physicians.

Almost every professional medical association included at least one OL who received one or more gifts since 2014 (99%). Over the whole period, their declared median total amount of gifts per association was €61 000 (\$70 000, £55 000).

97% of the professional medical associations had at least one OL with one or more financial tie from 2017 to 2019. From 2017 to 2019, the median total amount by professional medical association was 15 900€ for agreements and 21 900€ for remunerations.

The number and amount of declared gifts varied widely from one association to another, ranging from €0 to 160 000€ (\$189 000, £144 000) for all the members of one association from 2014 to 2019.

Strengths and weaknesses

This study is exhaustive of all ties declared on the French Transparency in Healthcare database: we have included all physicians practicing in France with a specific focus on a group of OL and analyzed any gifts, agreements and remunerations since these were mandatory to declare. However, the statements may be underestimated since more than three-quarters of agreements have their amount hidden despite the obligation to indicate it, making their interpretation impossible and any transparency effort highly biased. It is likely that many of the links are misinformed or under informed as the data come from the declarations of the pharmaceutical industry itself and there is no official control over these reports.²⁹ In addition, there may be a delay in data reporting, which could explain the decrease of the links over the past year, as not all links of interest may have been reported yet.

Last, until October, 2017, remunerations may have been misclassified as it was either possible to declare them as gifts or as remunerations. Individually, any ties can be underestimated by typos in the database impeding identification. For instance, when the reporting company makes a mistake in spelling the surname or in the identifier of the medical doctor.

On the other hand, some statements can also be overestimated. Some gifts seem to have been entered in cents by the company as we found some extreme values. We tried to limit the influence of these extreme values by reporting medians instead of means.

The base is perfectible but it has the advantage of making the declarations mandatory, accessible and reusable, unlike in other countries.^{3,30}

The way we defined OL may have led us to underestimate the amounts perceived by OL in France. In the absence of a definition and official records, we had to choose a definition of medical opinion leaders. We focused on restricted board of influential medical societies, so our OL represent a small part of the OL in France. Other legitimate OL candidate were all members of influential professional medical associations, department heads of the teaching hospitals, or medical university lecturers. Adding more different OL would have increased the amount of ties perceived by OL, but direction of change in amount per capita is more difficult to foresee.

Comparison with other studies

Our results are in line with those observed in U.S. A very recent U.S. study showed that nearly three-quarters of the executives of the 10 most influential professional medical associations in the U.S. had ties with the pharmaceutical industry, with wide variations in the amount of payments reported between the professional medical associations.¹³ In the US, ties are divided in research payments and general payments. General payments include for consultancies, royalties, travel, food, and beverages, and can be compared with our gifts category. Total general payments of \$24.8m (20.8m€, £18.9m) were linked to the 235 OL of the 10 most influential professional medical associations in 3 years. The total median general payment was \$6 000 (IQR \$309 to \$54 000) (5000€, £4 500).

If we compare the general payments to the 235 OL in the US and the gifts to the 548 OL in France, the OL in the US received 10 times more per capita per year in total amount than the OL in France, and more than 83 times more in median amount.

In the US, there were wide variations in the amount of general payments between the professional medical associations, from \$129 000 to \$9.5m. We also found wide variations for professional medical associations in France but the maximum total amount (of gifts) for an association in France does not exceed \$189 000.

The amount of money involved in the US seems to be much more important. In our study, we included professional medical associations regardless of their size, cost or influence. We included little associations with much less international exposure than the 10 most influential US ones, which lowers the average amounts received by our OL. Moreover, the 235 OL in the USA represent a population 5 times larger and 4 times more physicians, which constitutes a much more important potential return on investments. Finally in the US, there are more mandatory payments to report, and there are enforcement measures and effective penalties.²⁹

Interpretation/Implications of this study

Despite multiple calls for more distance,^{13,31–34} OL have still privileged relationships with pharmaceutical industry. This situation asks again the question of independence in medicine, and emphasizes that the guidelines can be influenced by industry, and in turn influence medical practice as a whole. This phenomenon can lead to lower guidelines' quality and to a general loss of confidence in both OL and physicians. Several guidelines were abrogated since there have been doubts about the independence of the experts involved in their writing.^{35–38} In turn, Chakroun et al. have shown that conflict of interests disclosure reduces public and physicians' trust in OL.³⁹ Financial ties can be instrumentalized to discredit any expert position, the links becoming a sufficient argument to call into question the scientific opinion.^{40–42}

Our study's novel finding of massive hiding of the agreements amounts, despite the legal obligation to declare them, suggests that transparency is still in progress and that both researchers and citizens only have access to the tip of the iceberg of links of interest.

Unanswered questions and future research

We have shown differences in payments received by the OL but we didn't study if the amount of gifts was correlated with the medical specialty or the cost of the concerned diseases.

Many questions remain unanswered about clinical consequences of financial ties between physicians and the industry, especially when these physicians are responsible for guidelines elaboration. Future research might investigate the agreements as soon as the amounts are available, and focus on other kinds of OL such as other members of influential professional medical associations, the department heads of the teaching hospitals, and the medical university lecturers. Financial ties could be tracked over time to help chart moves towards independence.

In France, independence is a legal obligation, as well as corresponding to an ethical and deontological responsibility⁴³, depending on the individuals but also collective and political choices. The independence of continuing education organizations and the Bertrand law (French equivalent of the sunshine act) correspond to courageous and indispensable political choices but our society still has a lot of potential for improvement, particularly in terms of guaranteeing expertise independent of the pharmaceutical industry.