

de décision, quel que soit le stade de diffusion de la technologie. Ces choix sont réalisés par différents types d'acteurs (industriels, utilisateurs, patients, groupes de pression), à des niveaux différents de la prise de décision. Des méthodes existent, telles les plateformes de discussion, les conférences de consensus, les séances de travail réunissant différents acteurs, ou encore l'AHP (Saaty's Analytic Hierarchy Process) dans lequel des panels d'experts d'origines très différentes hiérarchisent des alternatives technologiques possibles et obtiennent ainsi un score consensuel.

Les travaux sur le concept « progrès–prise de décision » sont bien sûr très nombreux, et ceux qui se développent sur l'évaluation des technologies médicales sont retrouvés dans d'autres domaines, tel celui de l'entreprise, qui démontre que la prospective se développe surtout autour de réseaux d'hommes, experts et décideurs, fonctionnels et opérationnels, à l'intérieur comme à l'extérieur de l'organisation, et la considère comme une animation de réseaux*.

Conclusion

L'évaluation des technologies médicales est un outil d'aide à la décision. Son art réside dans sa capacité à établir des liens objectifs et pragmatiques entre la recherche et le progrès technique d'une part et les utilisateurs et décideurs en santé d'autre part.

Les méthodes d'évaluation des technologies médicales existent et se renforcent. Elles font l'objet de programmes communautaires européens et sont partagées par des agences internationales qui les mettent en œuvre. Leur place dans l'avenir est soumise à plusieurs enjeux pour éviter une gageure : la collaboration et les échanges d'informations au niveau national et supranational, le maintien d'un processus continu avec réévaluations au fur et à mesure des informations disponibles, le développement d'outils d'évaluation médicale et médico-économique adaptés aux technologies émergentes ou hors médicaments, l'intégration de ses résultats aux pratiques cliniques, la transparence nécessaire pour éviter les conflits d'intérêts, enfin le développement de méthodes pour intégrer les patients dans le processus.

L'évaluation des technologies est une culture de réseau, qui accompagnera le progrès médical d'autant mieux qu'elle saura faire communiquer les chercheurs, les industriels, les cliniciens, les patients, les financeurs et les décideurs. ■

Joël Ménard
Délégué à la
recherche clinique,
Assistance publique-
Hôpitaux de Paris

Promoteurs institutionnels et industriels : convergences, divergences et complémentarité

Les objectifs d'un promoteur institutionnel de recherche clinique, l'Inserm, le Medical Research Council ou le National Institute of Health, l'AP-HP, et les objectifs d'un promoteur industriel sont souvent différents. Un retour sur investissement est l'objectif normal d'un promoteur industriel. Un progrès des connaissances est l'objectif usuel d'un promoteur institutionnel. Les objectifs de progrès médical sont partagés par les deux. Quant aux investigateurs, ils sont soit recrutés par un promoteur industriel, soit à la recherche d'un promoteur, institutionnel ou industriel.

Quel que soit le promoteur, la recherche clinique a, schématiquement, deux exigences qui existent pour tout investigateur et tout promoteur :

- la sécurité des personnes qui acceptent de contribuer à la recherche en étant pleinement informées des bénéfices et des risques attendus pour elles-mêmes et pour la communauté ;
- la qualité du travail annoncé et réalisé, afin qu'il réponde à des critères d'originalité et/ou d'utilité, et que ses résultats soient fiables.

Derrière ces points communs essentiels, les objectifs différents, de commercialisation ou d'acquisition des connaissances, sont servis par des moyens financiers différents qui favorisent plus souvent le secteur privé que le secteur public dans les économies de marché des pays industrialisés. Il faut donc analyser avec soin les circuits de conception et de réalisation des recherches cliniques industrielles et institutionnelles pour comprendre en quoi les méthodes utilisées peuvent être différentes, quand on prend en compte les différences d'objectifs et de moyens financiers.

La protection des personnes participant à une recherche clinique

Cette protection est aujourd'hui assurée par plusieurs méthodes conjointes :

Écriture préalable d'un protocole

Cette méthode est plus développée par les promoteurs institutionnels. Le contenu de toute recherche est revu par deux experts scientifiques et discuté en commission spécialisée. La protection donnée n'est pas de même

* Il ne s'agit pas seulement « d'explicitier les cartes cognitives des décideurs mais de construire des représentations collectives » [33]. De même, « dans un monde globalisé en perpétuel mouvement, l'innovation compte avant tout. Or, pour innover dans des ensembles complexes, l'innovation technique ne suffit pas. Ce qui fait la différence, ce sont les interactions constructives entre tous les maillons de la chaîne des rapports humains, de la connaissance scientifique à la découverte technique, à son développement et à sa mise en œuvre, mais aussi à l'apprentissage de comportements nouveaux chez le client potentiel. L'important, c'est l'efficacité de cette chaîne relationnelle et non plus seulement le calcul des données quantifiables » [11].



force pour les promoteurs industriels. Les protocoles sont imaginés et écrits par le groupe de recherche clinique de l'industriel, dans une vision « produit ». Le recrutement des investigateurs extérieurs, parfois très connus, se fait sur la base de contrats financiers, bien souvent à un niveau international. Conseillers et investigateurs sont recrutés au service du projet industriel, alors que les experts extérieurs jugent le projet institutionnel sans en être partie prenante.

Présentation des projets devant un comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB)

La composition de ces comités n'est pas faite de spécialistes du domaine considéré. Elle inclut des non-professionnels, mieux aptes à juger de la compréhension du protocole par les personnes qui y seront incluses et de la perception des risques. Le CCPPRB peut être moins compétent que des experts sur le plan scientifique, mais il prend mieux en compte l'aspect éthique des recherches. Les projets des promoteurs institutionnels et industriels sont toujours examinés par un CCPPRB.

Monitoring des effets indésirables graves, définis avec précision

Cette surveillance permet en cours d'étude de prévenir toute complication en série, d'alerter le CCPPRB, de modifier le protocole, de changer l'information donnée aux personnes qui participent à l'étude et de tenir les autorités de santé informées dans les plus brefs délais.

La protection des personnes participant à une recherche clinique est le devoir majeur de tous les promoteurs. La Délégation régionale à la recherche clinique de l'AP-HP ou l'Inserm s'impliquent donc prioritairement dans la protection des personnes participant aux études dont ils sont promoteurs, par trois mécanismes, dont l'un leur appartient en propre.

La qualité des recherches cliniques

Les promoteurs doivent être les garants de la qualité de réalisation des recherches dont ils sont les promoteurs. C'est une nécessité à la fois éthique et scientifique. Éthique : ce serait un manque de respect des personnes qui acceptent d'être incluses dans une étude que de les faire participer à un travail rendu inutile, voire nuisible, par son manque de qualité. Scientifique : quand une question a été reconnue par une expertise extérieure comme étant utile aux progrès des connaissances et à l'amélioration de la santé, on ne peut, faute de qualité, se priver de réponse. On ne peut pas non plus donner une réponse erronée qui serait générée par l'absence d'une démarche scientifique parfaite de bout en bout.

Depuis 1980, des mécanismes de contrôle pour s'assurer de la qualité des études ont été fortement développés par les promoteurs industriels, dans une optique d'enregistrement et d'autorisation de mise sur le marché de médicaments, de dispositifs médicaux ou

de réactifs. Dans ce cadre, une compétition économique mondiale très forte existe face à des pouvoirs publics dont la fonction majeure est de garantir aux citoyens la qualité, l'efficacité et la sécurité de ce qui leur est proposé pour prévenir ou guérir les maladies. Les experts des autorités de santé chargés d'analyser les dossiers d'autorisation de mise sur le marché travaillent sur ce qui leur est transmis. Il faut les protéger, quand ils portent leur jugement, d'erreurs ou de fraudes antérieures au dépôt de dossier, et non détectables à la lecture de celui-ci. Ainsi s'est développé le monitoring des études cliniques d'enregistrement de dossiers par les industriels. Cette approche est beaucoup plus affinée pour les médicaments que pour les dispositifs médicaux.

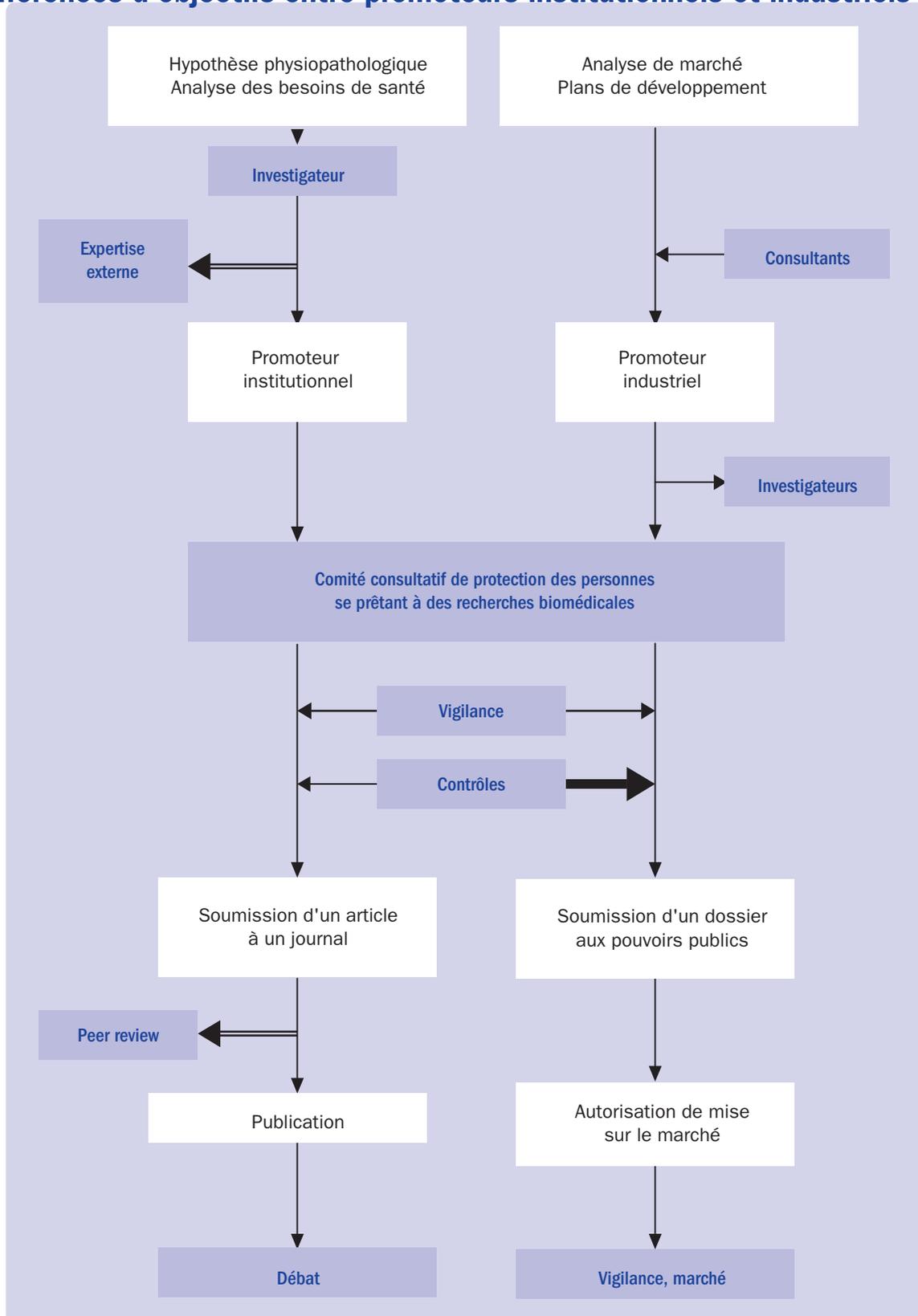
Les instituts de recherche, tels que le National Institute of Health américain, le Medical Research Council anglais ou l'Inserm en France, n'ont le plus souvent pas développé de tels mécanismes de contrôle, d'une part parce que leurs budgets sont contraints, d'autre part parce que leurs recherches, versées dans les débats scientifiques globaux, ne conditionnent pas l'exposition de populations entières aux risques et aux bénéfices de produits commercialement distribués, sous la responsabilité d'une décision des pouvoirs publics.

Les défauts de qualité sont inacceptables en toutes circonstances, quel que soit le type d'étude, quel que soit le promoteur, mais les conséquences des défauts de qualité ou des fraudes sont très différentes selon le contexte dans lequel ils surviennent. Il est donc important de bien connaître ces contextes.

Le contexte économique de la recherche clinique

Il s'agit du développement clinique, de médicaments, de dispositifs médicaux, et de réactifs à des fins de commercialisation. Tous les défauts de qualité qui ont été rapidement énumérés ci-dessus risqueraient de mettre à la disposition des usagers du système de soins des produits inefficaces ou dangereux, directement ou indirectement par insuffisance d'efficacité. De plus, la rapidité du processus de développement de ces produits de santé est nécessaire pour donner à leurs fabricants un avantage économique compétitif majeur. C'est pourquoi les industriels veulent accélérer leurs études. Pour ces deux raisons, ils ont dû peu à peu augmenter la lourdeur de leurs monitorages pour aller plus vite et pour faire face à des pouvoirs publics de plus en plus responsabilisés vis-à-vis des usagers du système de soins. La finalité fondamentalement commerciale de la recherche industrielle se traduit par les honoraires versés aux investigateurs. Ces honoraires encouragent à recruter des malades, et compensent le temps nécessaire au suivi scrupuleux de protocoles complexes, le plus souvent internationaux. La liaison très forte entre les bénéfices financiers directs attendus par les uns et les autres a favorisé certaines dérives (recrutements accélérés et abusifs de patients, utilisation abusive de patients professionnels, données manquantes inventées, création de dossiers). L'intérêt

Différences d'objectifs entre promoteurs institutionnels et industriels





commun des industriels et des pouvoirs publics responsables de l'enregistrement des produits de santé a été de mettre en œuvre, pour un coût très élevé, ce qui est nécessaire pour ne pas être victimes des manquements à la qualité survenus dans le cadre d'une compétition assez féroce, d'une demande sécuritaire très forte et d'une recherche de profits.

Les coûts induits, depuis vingt ans, par les obligations ainsi imposées aux promoteurs industriels et à leurs investigateurs, ont massivement augmenté. Les moyens logistiques et humains nécessaires ont demandé des investissements croissants des promoteurs industriels. Ainsi a été développé un monitoring intensif de tous les essais cliniques des dossiers d'enregistrement des médicaments.

Le contexte cognitif de la recherche clinique

Les études ne visent pas l'enregistrement d'un médicament, d'un dispositif médical, d'un outil diagnostique à des fins d'autorisation de mise sur le marché et n'engagent pas directement les pouvoirs publics. L'éthique et la sécurité de ces travaux de recherche clinique sont garanties par les trois procédés précédemment revus. L'absence de qualité peut exister dans ces recherches autant que dans les autres pour de multiples raisons (manque de professionnalisme, course à la renommée, en particulier). La non-qualité engage directement l'investigateur lui-même, d'abord par les journaux qui refusent ses travaux pour publication après examen par des pairs, et ensuite par le démenti de ses résultats par d'autres auteurs. Les défauts de qualité ne concernent plus directement ici les pouvoirs publics qui n'utilisent pas immédiatement ces résultats, mais l'exigence de qualité implique malgré tout les pouvoirs publics, par la justification de l'utilisation optimale des financements alloués à la recherche.

Il faut insister sur le fait que les sanctions de la mauvaise qualité des études dont le promoteur est institutionnel existent. Elles s'exercent *a posteriori* et ont deux niveaux successifs :

- l'acceptation ou le refus de la publication, après revue par des pairs,
- la contradiction, apportée dans un intervalle de temps de quelques jours à quelques années, par d'autres investigateurs. Tout travail de recherche est répété. Cette répétition démontre, plus ou moins facilement, les erreurs dans les résultats antérieurement publiés ou renforce leur validité. Les erreurs sont involontairement liées aux circonstances expérimentales ou aux techniques utilisées, ou sont inexcusables, parce que liées au laxisme dans la réalisation et/ou la rédaction du travail, voire à la fraude.

L'analyse de ces contextes différents a des conséquences importantes en termes d'utilisation optimale des ressources pour les promoteurs industriels et institutionnels qui doivent utiliser au mieux les ressources financières mises à leur disposition.

Les promoteurs institutionnels ont des ressources

financières plus limitées que celles des industriels. Il leur faut faire face à une diversité d'études beaucoup plus grande. Les recherches concernent plus souvent des maladies très graves. La qualité du travail de l'investigateur peut être fortement accrue par des subventions accordées directement pour faciliter sur place la réalisation du travail, en le séparant de la dispensation usuelle des soins (par exemple grâce à des techniciens de recherche clinique et à des vacances médicales). Un monitoring externe identique à celui des études visant une autorisation de commercialisation demande, s'il est envisagé, de grandes ressources financières. Celles-ci seront éventuellement prises sur celles nécessaires à la réalisation de l'étude elle-même. Il y a donc un choix à faire. Les ressources actuellement allouées aux institutions de recherche publique, en tout cas à l'AP-HP, ne permettent guère une double prise en charge : le travail lui-même (rendu possible au moyen des honoraires dans les promotions industrielles et des subventions dans les promotions institutionnelles), et le monitoring externe. Pour tout ce qui ne concerne pas l'application rigoureuse des réglementations, on s'appuie sur des processus d'acceptation dans des journaux à comités de lecture, les courriers en retour à l'éditeur, les articles de confirmation ou de démenti. On dispose ainsi d'un contrôle *a posteriori* de l'intérêt et de la qualité des recherches à visée cognitive, dispositif rarement utilisé de manière systématique pour mesurer la qualité de la recherche. Ces jugements de valeur sont activés par le degré d'intérêt des résultats de la recherche clinique. L'originalité et/ou l'utilité suscitent des débats, d'où sortent toujours plus ou moins vite une vérité, puis un consensus. L'oubli des résultats d'une recherche clinique, noyée dans des milliers de publications, est une preuve *a posteriori* de l'absence d'intérêt du travail. Cette circonstance est malheureusement la plus fréquente du fait des répétitions des travaux des uns et des autres. Elle donne toute sa valeur à la caractéristique de promotion institutionnelle : la qualité de la revue *a priori* des protocoles pris en promotion, grâce à des experts extérieurs, en toute transparence, afin de repérer tôt ce qui est le plus intéressant, le plus utile, le plus faisable et d'éliminer ce qui est répétitif, mal conçu ou dangereux.

Un monitoring différent de celui des promoteurs industriels peut néanmoins être envisagé par les promoteurs institutionnels. Parmi les nombreuses données recueillies au cours d'une étude clinique, très peu nombreuses sont celles qui impactent directement la qualité de la réponse donnée à la question posée. Un monitoring « sélectif » peut donc être envisagé qui ne prendrait en compte qu'un nombre limité de paramètres, fixé *a priori* au début de chaque étude. En fait, il s'agirait essentiellement de monitorer les critères majeurs d'évaluation. Une autre approche possible est le monitoring exhaustif par tirage au sort des dossiers dans une étude ou d'un certain pourcentage des études elles-mêmes (audit de résultats, audit de procédures).

Les assistants et techniciens de recherche clinique

Il faut aussi éviter le risque de confusion qui peut exister actuellement entre les objectifs et les fonctions des « assistants de recherche clinique » de l'industrie qui assurent le monitoring externe des études de développement, et des « techniciens de recherche clinique » de l'ANRS, ou des hôpitaux, qui sont une partie de l'équipe des investigateurs. Il est devenu en effet évident que la recherche clinique ne peut souvent plus faire partie des soins usuels. Le chercheur médical classique utilisait ses propres documents de consultation et d'hospitalisation pour publier ses résultats. Aujourd'hui, la nécessité d'un protocole de recherche, préalablement accepté par un promoteur

et approuvé par un CCPPRB, le recueil standardisé des informations, le besoin d'une évaluation statistique indépendante obligent souvent l'investigateur « soignant » à se faire aider par un personnel médical ou paramédical recruté pour la réalisation pratique d'une étude scientifique. Le coût des recherches augmente ainsi sans cesse. Ces personnes sont susceptibles :

- d'organiser la périodicité des rencontres avec les patients,
- de remplir les cahiers d'observation, et de les introduire dans l'ordinateur,
- de vérifier la traçabilité des produits de santé utilisés dans l'étude,
- d'assurer la coordination des

examens complémentaires lors de leur demande périodique et de leur retour dans le dossier,

- de préparer l'analyse statistique.

L'investigateur ou les investigateurs d'un même projet recrutent ainsi pour la durée d'une étude, dès l'instant où elle inclut un nombre suffisant de personnes, des « techniciens » de recherche clinique. Le plan de carrière de ces personnes et l'organisation optimale de leur travail sur plusieurs études et/ou sur plusieurs sites sont des conditions essentielles à la bonne réalisation de promotions institutionnelles multiples. ■

La complémentarité des promoteurs

Il est important que les contextes différents dans lesquels travaillent les promoteurs industriels et les promoteurs institutionnels, tels l'AP-HP ou l'Inserm, soient compris par tous. L'acquisition de connaissances recherchées par les promoteurs institutionnels et les industriels concerne des champs différents. Le promoteur industriel ne se départit pas néanmoins de tout accès à des recherches purement cognitives qui piloteront plus en avant son développement ou son marketing. Réciproquement, le promoteur institutionnel peut avoir intérêt à réaliser des études que les industriels ne souhaitent pas promouvoir parce qu'elles ne rentrent pas dans les plans de développement et de promotion de leurs produits, voire parce qu'ils craignent des résultats susceptibles de différer de ceux de leurs études de développement initiales. Les plans de développement sont en effet construits pour démontrer l'intérêt du produit, sans forcément viser l'intérêt direct des malades (produits non innovants), ou des tiers payants. Il est alors utile que les investigateurs se posent ces questions sous un angle différent de celui du promoteur industriel, et qu'ils recherchent un promoteur institutionnel. Les divergences et les convergences d'intérêts entre les promoteurs méritent d'être analysées, car les objectifs des investigateurs diffèrent selon qu'ils préfèrent participer à des études avec un promoteur industriel ou avec un promoteur institutionnel. Les raisons de ces préférences doivent être transparentes et différentes situations se rencontrent.

Un classement en cinq situations peut aider à l'analyse

des relations possibles entre un promoteur institutionnel (AP-HP, Inserm...) et/ou ses investigateurs d'une part, et un industriel et/ou ses investigateurs d'autre part :

- Intérêt de l'industriel au protocole conçu par un investigateur et son promoteur institutionnel. Acceptation de mise à disposition gratuite des médicaments, dispositifs médicaux ou réactifs nécessaires à l'étude. Pas de demande de contrepartie de l'industriel.
- Intérêt de l'industriel au protocole conçu par un investigateur et son promoteur institutionnel. Acceptation de mise à disposition gratuite des médicaments, dispositifs médicaux ou réactifs nécessaires à l'étude. Demande de contrepartie de l'industriel.
- Études ancillaires. Autour d'un essai thérapeutique multicentrique de grande taille et de grand coût ayant un promoteur industriel, se greffent des études de plus petite taille, visant à répondre à des questions que le promoteur industriel n'a pas retenues dans son étude : relations phénotypes-génotypes, facteurs de pronostic, investigations sophistiquées dans un sous-groupe, pharmaco-épidémiologie, pharmaco-économie.
- Pas d'intérêt de l'industriel au protocole prévu par l'investigateur et son promoteur et impossibilité de mise à disposition gratuite des médicaments, dispositifs médicaux ou réactifs nécessaires à l'étude. Une négociation est alors nécessaire et, s'il y a lieu, un appel d'offres est lancé auprès de différents fournisseurs.
- Opposition de l'industriel au protocole prévu, renforcée d'un refus de mise à disposition gratuite des médicaments, dispositifs médicaux ou réactifs nécessaires à l'étude. Une négociation est alors nécessaire.



Le premier cas de figure, dans une société ouverte vers un progrès partagé pour le bénéfice de tous, a beaucoup d'avantages lorsqu'il est rencontré. Le financement des études portées par des budgets publics est souvent contraint : l'aide des industriels peut être essentielle dans l'intérêt de tous. Une meilleure traçabilité et une meilleure dispensation des produits de santé nécessaires à l'étude sont ainsi assurées. En contrepartie, l'étude sert l'image de marque de l'industriel et donne ultérieurement des arguments objectifs à la promotion des produits. La participation de l'industriel par la mise à disposition gratuite des médicaments, dispositifs médicaux ou réactifs nécessaires est en fait d'un coût modeste en comparaison des chiffres de vente. Les contributions matérielle et intellectuelle de l'industriel doivent être reconnues dans la publication, au même titre qu'est mentionné le promoteur institutionnel de l'étude et remerciées les collaborations extérieures. Des exemples nombreux de ce type de collaborations existent entre industriels et le National Institute of Health américain.

Le second cas de figure fait apparaître une demande de contrepartie par l'industriel. Souvent l'objectif est l'utilisation ultérieure des résultats à des fins d'enregistrement (extension d'indication, par exemple) ou à la promotion d'un produit de santé. Afin que les résultats obtenus soient considérés comme fiables par l'une ou l'autre des commissions des agences d'État, telles que l'Afssaps, la publication dans un journal à comité de lecture ne peut pas suffire. Les pouvoirs publics ne peuvent fonder leurs décisions sur des résultats même apparemment cohérents, seulement parce qu'ils sont publiés. Ils demandent que soient éliminés avec certitude, entre autres défauts, le non-respect du protocole annoncé, le non-respect des critères d'inclusion ou d'exclusion, les sorties d'essai, l'existence et l'exactitude des données-sources, les méthodes d'analyse statistique, la fraude. Sans que cela traduise un manque de confiance systématique, la protection du public demande l'accès à toutes les données connues au moment de la décision des pouvoirs publics. Il semble donc sage, lorsqu'une étude clinique est susceptible d'être utilisée à des fins d'autorisation de mise sur le marché par les pouvoirs publics, d'en prévoir un monitoring externe similaire à celui des protocoles de développement industriel, c'est-à-dire coûteux, mais exhaustif.

On peut envisager alors plusieurs solutions :

- un contrat entre l'industriel et le promoteur institutionnel pour labelliser l'étude en vue de son utilisation éventuelle ultérieure auprès des pouvoirs publics, et renforcer immédiatement son monitoring grâce à un support financier supplémentaire et ciblé par l'industriel à cette fin ;
- un changement de promoteur : l'industriel peut lui-même devenir promoteur, sur la base d'une initiative née en dehors de ses propres plans de développement et de promotion. La propriété intellectuelle doit alors être reconnue, et les conséquences de l'extension

d'indications ou de brevets prises en considération pour les inventeurs et leurs employeurs ;

- un « rachat » des études auprès du promoteur non industriel si le résultat et la qualité du travail permettent d'envisager un examen éventuel par les pouvoirs publics pour commercialisation. Les aspects juridiques et éthiques de ce rachat secondaire de résultats initialement acquis dans un but purement cognitif par des établissements publics agissant en temps que promoteurs doivent être soigneusement analysés.

Conclusion

La distinction faite entre promoteur et investigateur par la loi du 20 décembre 1988 clarifie la répartition des responsabilités entre les partenaires qui initient, conduisent et concluent les recherches effectuées sur des êtres humains.

Il faut que soient connus de tous les objectifs et les moyens des uns et des autres, et sélectionnés des mécanismes d'adaptation aux objectifs des moyens mis en œuvre. Tout en n'ayant pas toujours les mêmes objectifs, ni les mêmes moyens, différents promoteurs peuvent se compléter et accroître la qualité des travaux de leurs investigateurs par des méthodes différentes qui doivent être portées à la connaissance de tous : patients et leurs familles, investigateurs, promoteurs eux-mêmes. ■

