

Intégrité des données scientifiques : transparence des données recueillies au cours des essais cliniques, accès aux données

Nicholas Moore¹, Yves Juillet², Pierre-Henri Bertoye³ et les participants de la table ronde n° 4 de Giens XXII*

1 Département de Pharmacologie, Université de Bordeaux, Bordeaux, France

2 Les Entreprises du Médicament, Paris, France

3 Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, Afssaps, Saint Denis, France

Mots clés :
essais cliniques fraude ;
malversations ;
prévention ;
gestion

Résumé – L'intégrité des données recueillies dans les essais cliniques et leur utilisation sont un élément fondamental de la démarche scientifique, et de la confiance que l'on peut avoir dans cette démarche. Les exemples de fraudes sont légion, et régulièrement répétés. L'objectif de cette table ronde était de faire le point sur la définition de la fraude, sur sa reconnaissance et sa prévention, en particulier dans le système institutionnel. La fraude implique une intention de tromper et va du camouflage, de l'incompétence à l'invention de toutes pièces d'études, de patients ou de données. Sa fréquence est difficile à évaluer, mais semblerait atteindre au moins 1 % des études ou publications. Cette fraude peut impliquer l'éthique (avis du CPP [comité de protection des personnes] *a posteriori*, non-respect des demandes du CPP, défaut de consentement) ou toutes les étapes de la réalisation à l'interprétation des essais ou études. L'identification des fraudes est rendue difficile par le risque pris par l'« avertisseur » (whistleblower), qu'il faut protéger. La recherche de la fraude est implicite dans les bonnes pratiques cliniques que devraient appliquer tous les promoteurs industriels mais qui est moins souvent mise en application par les promoteurs institutionnels. Il conviendrait donc de prévoir des recommandations pour la mise en place de procédures de détection des fraudes en particulier dans les études institutionnelles. Diverses méthodes statistiques peuvent être utilisées pour détecter les invraisemblances suggestives de fraude. Une fois la fraude identifiée, sa gestion n'est en général pas prévue ou anticipée. Ici encore des procédures ou recommandations devraient être proposées.

« Un jour pluvieux de novembre 2006, Eric Poehlmann se tenait devant un juge fédéral du Vermont, pour écouter sa condamnation à 5 ans de prison pour fraude. L'histoire a commencé quelques années auparavant, quand un de ses techniciens/étudiants a remarqué que des données qu'il avait analysées quelques temps avant avaient changé et que les résultats initialement négatifs étaient devenus positifs. Il a essayé de comprendre pourquoi ces données avaient changé et a confronté son patron qui l'a menacé de le virer. Il en a parlé à un collègue qui lui a recommandé de bien documenter ses suspicions s'il allait plus loin. Il a documenté toutes ses allégations, puis est allé devant l'administration de son université. L'enquête a duré cinq ans et a mis à jours des fraudes répétées et systématiques, mettant à bas toute la recherche sur les effets de l'âge et de la ménopause sur la masse grasse, et une dizaine de publications dans les meilleurs journaux.

Eric Poehlmann avait reçu plusieurs dizaines de millions de dollars pour soutenir cette recherche, et divers prix pour les résultats. Il est apparu que la fraude avait été perpétrée pour corriger des résultats qui ne confirmaient pas l'hypothèse originale dont le chercheur était convaincu, et qui paraissait biologiquement plausible. Exceptionnellement, l'avertisseur n'a pas perdu son emploi, si ce n'est que l'équipe de recherche qui l'employait a disparu. Eric Poehlmann est en prison » (extrait de « An unwelcome discovery », Jeneen Interlandi, New York Times, 22 October 2006).

Dans ce cas comme dans beaucoup d'autres similaires (mais rarement de cette ampleur), c'est un assistant ou un collègue qui pose des questions sur la validité de résultats, et qui amène la découverte de la fraude. Au-delà bien sûr de l'opprobre qui s'abat sur le fraudeur, et la destruction fréquente de la carrière éventuelle de l'avertisseur souvent initialement dénoncé,^[1] cette fraude est très préjudiciable pour d'autres chercheurs, qu'ils soient dans

* Pour la liste des participants, voir en fin d'article.

la même équipe ou qu'ils s'appuient sur ces résultats frauduleux. Ceci peut également entraîner des conséquences à distance, parce que des projets de recherche sont financés, fondés sur ces résultats frauduleux, et ces finances ne sont donc plus disponibles pour d'autres études. Plus grave, d'autres pistes de recherche, peut-être plus difficiles à poursuivre risquent d'être à tort délaissées, que ceci soit dans le domaine clinique ou pré-clinique. Enfin la fraude en discréditant la recherche et ses résultats entachent de doutes la recherche authentique et honnête.^[2]

La fraude dans la recherche est un phénomène aussi ancien que la recherche elle-même, et qui a fait l'objet de nombreux ouvrages.^[3-5] Cette fraude ou ces malversations touchent aussi bien l'industrie pharmaceutique^[6] que la recherche académique.^[7,8] Tous les jours de nouveaux cas de fraude sont rapportés dans la grande presse, et chaque nouveau cas entraîne des conséquences néfastes pour tous les acteurs impliqués, mais également pour la recherche.^[9]

La fraude, et les moyens de l'identifier de la traiter, de la prévenir sont l'objet de cette table ronde, justifiée par ces exemples récents de fraude scientifique.

1. Définition et champ, contexte

La fraude est un acte de mauvaise foi accompli en contrevenant à la loi ou aux règlements et nuisant au droit d'autrui : il s'agit donc d'un acte intentionnel, ce qui exclut *a priori* l'incompétence, qui ne l'est pas.

L'importance du problème est difficile à évaluer faute de données précises. Les fraudes visibles ou rendues publiques représenteraient environ 1 % des essais ou publications.^[10] En cas de suspicion de fraude investiguée, environ 50 % des suspicions sont confirmées.^[11] Un point ressort constamment, celui de la prise de risque par l'avertisseur, ce qui nous amène à une première recommandation : protéger l'avertisseur, par le développement des points suivants : (i) le constat initial doit être factuel et documenté ; (ii) un cadre réglementaire rendant obligatoire la déclaration en cas de suspicion devrait être établi.

La table ronde n'a pas fait de particularisme sur les conflits d'intérêts et n'a pas travaillé sur les biais volontaires de protocoles établis en vue d'orienter les résultats.^[12]

2. Fraude sur l'Éthique

Il s'agit d'avis de Comité de Protection (CPP) faux ou établis *a posteriori*, de consentements truqués, de signatures imitées, de modifications demandées par le CPP non respectées mais présentées comme satisfaites. . .

Deux grandes classes de fraudes ont été identifiées.

(a) Les avis *a posteriori* ou les faux avis de CPP en particulier pour des études qui ne relèvent pas d'un avis de CPP (études non interventionnelles), en raison d'un désir de publication et d'une exigence d'avis de « comité d'éthique ». Bien qu'il s'agisse d'une fraude *stricto sensu*, il n'y a pas de défaut de consentement ni de risque non évalué pour les patients participant à la recherche.

La recommandation est d'obtenir des rédacteurs de journaux l'acceptation d'un avis CCTIRS (Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en Matière de Recherche dans le Domaine de la Santé, également appelé pré-CNIL), Commission nationale informatique et libertés (CNIL) ou Conseil national de l'ordre des médecins (CNOM) comme équivalent à un avis de comité d'éthique, pour les études ne relevant pas en France d'un avis de CPP.

(b) Des cas où effectivement les recommandations du CPP n'ont pas été mises en œuvre ou les patients n'ont pas donné leur consentement : il y a une faute directe concernant l'éthique, le consentement ou la protection des personnes.

Que faut-il faire ?

- Informer les investigateurs et le promoteur en cas d'étude multicentrique ?
- Informer les autres CPP si le ou les CPP de la région de l'investigateur fraudeur n'est en particulier pas celui de l'investigateur coordonnateur : il est en effet possible que le même investigateur soit impliqué dans d'autres études ?
- Que faire de ces données obtenues de façon non éthique ? Ces résultats, lorsqu'ils sont scientifiquement valables, sont-ils à écarter d'emblée ou pas ?

Deux cas de figures ont été identifiés, aboutissant à une recommandation :

- si on peut circonscrire clairement les données non éthiques, faire l'analyse avec, puis sans les données non éthiques et comparer les résultats obtenus ;
- si l'on NE peut PAS isoler ces données, soit ne pas utiliser du tout l'étude, soit l'utiliser (avec accès contrôlé ?) en mentionnant le caractère non éthique du recueil, en particulier lorsqu'il s'agit de résultats qui ne pourront pas être reproduits, et qui ont des conséquences importantes en santé publique (SIDA par exemple) ;
- dans tous les cas, engager des poursuites judiciaires envers les responsables de l'essai.

3. Fraudes dans les données et les résultats des essais cliniques

Ces fraudes peuvent être divisées en fraudes concernant le recueil des données et fraudes concernant leur analyse (en particulier analyse statistique).

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2579589>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2579589>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)