

Table Ronde N°4
Intégrité des données scientifiques:
Transparence des données recueillies au cours des essais cliniques, accès aux données.

Rédigé N. Moore, Rev Y. Juillet 08/11/2006, rev PHB 11/11/2006

Yves Juillet, Nicholas Moore (modérateurs), Pierre-Henri Bertoye (coordinateur)

Christophe Baduel, Corine Bernaud, Geneviève Chêne, Dominique Doucet, Thérèse Dupin-Spriet, Valérie Foltzer, Jean-Marie Goehrs, Danielle Golinelli, Sylvie Hansel, Jean-Marc Husson, Pascale Jolliet, Rémi LeCoent, Joel Moret-Bailly, François Pelen, Yannick Pletan, Catherine Rey-Quino, Tabassome Simon, Anne-Priscille Vlasto, Beat Widler, Faiez Zannad

Le thème de cette table ronde était justifié par les exemples récents de fraude scientifique, provenant d'industriels comme d'universitaires, et donc de la nécessité, d'identifier, de traiter, de prévenir la fraude, et d'informer les acteurs et le public de ces actions.

La table ronde a d'abord défini son champ d'action et ses limitations :

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 représentent environ 1% des essais ou publications. En cas de suspicion de fraude investiguée, environ 50% des suspicions sont confirmées. 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 :

- Le constat initial doit être factuel et documenté**
- Un cadre réglementaire rendant obligatoire la déclaration en cas de suspicion devrait être développé**

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

2) Fraude sur l'Ethique

Il s'agit d'avis de comité de protection faux ou a posteriori, de consentement truqué, de signatures imitées, de modifications demandées par le CPP non respectées mais présentées comme satisfaites...

Que faut-il faire ?

- Informer les investigateurs/promoteur en cas d'étude multicentrique
- Informer les autres CPP si le CPP de l'investigateur fraudeur n'est en particulier pas celui de l'investigateur coordonnateur.
- Faut-il faire mention du nom de l'investigateur indélicat?

Un long débat s'est engagé sur 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/sans les données non éthiques**
- **Si l'on NE peut PAS isoler ces données, soit ne pas utiliser du tout l'étude, soit 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 suites judiciaires envers les responsables de l'essai.**

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

Après un rappel du circuit des données, les fraudes ont été divisées en fraudes concernant le recueil des données et fraudes concernant leur analyse (en particulier analyse statistique)

Recommandation

- **d'un plan d'analyse formalisé, daté, traçable avec les dates des amendements**
- **d'une base de données gelées traçable et archivée au moment d'une production de résultats pour en permettre la reconstitution si nécessaire**

4) Détection de la fraude:

Les acteurs d'un essai sont multiples et les contrôles sont à mettre en œuvre tout au long de la chaîne de réalisation, de la promotion à la publication : le promoteur/prestataire de services, le contrôle de qualité par les moniteurs, l'audit, les autorités, dont l'inspection et l'évaluation, les revues, les référés, les co-auteurs, les lecteurs avertis.

L'une des difficultés est que le promoteur, notamment institutionnel, n'a souvent pas vraiment pris conscience du problème ou n'a pas les moyens de l'aborder (voir encadré)

En préambule sont rapportés les résultats d'une enquête rapide réalisée auprès des DRC de CHU, concernant les attitudes des CHU sur la fraude :

Compte tenu des délais très courts, tous les CHU contactés n'ont pas répondu.

a) lorsque le CHU est promoteur, a-t-il mis en place un monitoring systématique incluant une évaluation du risque de fraude ou de malfaisance?

10/14 Non

Mais cela fait partie du métier d'ARC

b) est-ce que vos URC et statisticiens ont reçu une formation spéciale à la détection de fraude?

14/14 non

c) y a-t-il une formation spécifique des investigateurs sur la fraude dans les essais cliniques?

13/14 non – (rappel disposition légales)

d) Combien de cas de fraude suspectée/confirmée avez-vous identifié depuis 5 ans, parmi les projets dont vous êtes promoteur

11: 0 fraudes 3: 2 fraudes; 1: 20% Déviations mineures

e) en cas de fraude avérée, quelle est votre attitude?

ne rien faire ?

mettre en garde la personne contre une réidive ?

la blacklister (interdit de PHRC, par exemple) ?

informer la CME/La commission de discipline/l'université/le Conseil de l'ordre ?

porter plainte en justice?

7: N/A ; 4: mise en garde; 2 Commission Disciplinaire (Universitaire)

Commentaire : les DRC de CHU n'ont le plus souvent pas les moyens d'agir.

Recommandations

Adéquation des moyens et méthodes au risque (de fraude) de l'essai

Monitoring ciblé

Indicateurs de cohérence intersites (essai multicentrique)

Piste d'audit des cahiers d'observation électroniques

Mise au point d'un guide pour la détection des fraudes

5) *Traitement du signal : investigation, démonstration de la fraude :*

Recommandation :

Mise en place d'un Bureau National de l'Intégrité de la Recherche, qui serait une structure d'assistance aux institutions de recherche à la fois dans le domaine de la prévention et dans la conduite à tenir initiale vis-à-vis d'un signal.

6) *Gestion de la Fraude:* quoi faire du Fraudeur une fois la fraude fortement suspectée ou prouvée ? Faut-il faire intervenir l'Université, l'Hopital, l'Afssaps, la Justice, les Ordres professionnels, les CPPs? Ou toutes ces instances et dans quel ordre ?

Recommandation

Procédures communes de prise en charge du fraudeur avéré, rendues publiques

Rejoint également le point 1 relatif au cadre réglementaire rendant obligatoire la déclaration en cas de suspicion

7) *Prévention de la fraude*

a) Le Dossier médical partagé

Intérêt du Dossier Médical Personnel et de la carte Vitale : participation à un essai, suivi des actes médicaux et dates rendus objectifs et partagés entre plusieurs praticiens

Recommandation

Inclure les données essais dans le DMP

b) Formation des acteurs des essais

La formation existe, mais est-elle utilisée ?

Corpus de formation minimal commun incluant l'analyse critique d'articles dans l'ENC

Formation spécialisée : master, FARC, FIEC

Formation continue : EPP validants

Elle doit concerner toutes les personnes impliquées dans les essais cliniques, et non seulement l'investigateur principal :

- Investigateurs, ARC, TEC, DRC, PUI, Labos, ...

- Coordination DIRC

Recommandation :

Mise en place d'un corpus de formation minimal commun pour les acteurs présents, dans le cadre notamment de la formation continue

Formation à destination de tous les acteurs d'essais, pas seulement les investigateurs principaux

l'Etude de cas simulés

8) Aspect juridiques:

Ils reposent sur le droit pénal ou le droit administratif (Code Pénal / Code de la santé publique).

Les délits ou fautes concernés peuvent être : faux, escroquerie pour l'acteur principal, recel et complicité pour ceux qui seraient informés mais n'agiraient pas.

Les sanctions sont l'emprisonnement, des amendes, l'interdiction d'exercice, avec des tarifs variables qui vont par exemple de 5 ans de prison et 375000 € d'amende pour escroquerie ou de 3 ans de prison, 45 000 € d'amende pour recherche sans consentement.

Recommandation :

Publicité des jugements, Publicisation sur sites officiels des jugements et peines encourues

9) La fraude dans les publications :

Une enquête rapide analogue à celle des hopitaux a été conduite auprès de certains journaux, soit généralistes de grande diffusion à staff professionnel, soit plus spécialisés à staff bénévole. Aucune différence sensible n'a été identifiée entre ces deux types de revues, malgré des déclarations publiques parfois fracassantes.

Questions aux éditeurs de journaux scientifiques :

do you have a systematic inhouse process to identify possible fraud? **Non**

do you give instructions to referees concerning the detection of fraud? **Non**

do you offer help (e.g., statistical) to referees for fraud detection? **Si besoin?**

how many suspect/demonstrated frauds do you identify each year **1/an; 10/1500/an; 0/15 ans**

what happens when you identify a fraud?

quietly decline publication
start legal procedures
inform regulators
inform other journal editors of possible fraud
Other

Decline publication; Inform university

is there a blacklist of authors with suspect/demonstrated fraud?

Non; vigilance on submissions by same author

Comment : most frauds detected concern plagiarism, duplicate publications or theft.

Il n'y a donc que peu ou pas de processus systématique de détection de fraude qui concerne 1-3 % des publications (au moins). Ce sont surtout des plagiats et duplication. Il n'y a pas de rétractation systématique.

Recommandation :

Mise en place de procédures d'identification des fraudes

Accès au protocole, données brutes,... si suspicion (gestion confidentielle)

Retrait des bases ? Identification claire dans les bases ~~après identification claire du caractère frauduleux de la publication, ou rétractation.~~ [je ne me souviens pas que ce point ait été clairement retenu, il me semblait que c'était plutôt l'identification du problème]

10) *Mise en place de procédures d'identification de fraudes par la mise en place de registres*

Registres d'essais, avec l'objectif de la transparence des informations, la visibilité de l'adéquation entre les méthodes et les résultats

Certains de ces registres existent déjà : Clinicaltrial.gov, (NIH) portail IFPMA (www.org/clinicaltrials)

D'autres sont en cours de réalisation : registres Eudrapharm(Eudract), France

Recommandation :

Procédure facilitée de diffusion des informations entre registres.

En conclusion, il s'agit d'un problème certainement très sous-estimé, et insuffisamment traité, par manque de prévention, de vigilance, et d'exploitation adaptée. *[sous traité peut avoir deux sens]*