

DIFFICULTES A LA REALISATION DES ESSAIS CLINIQUES EN FRANCE

F.ZANNAD¹, Y.PLETAN²

Et les participants de la Table Ronde n°2

Rencontres Nationales de Pharmacologie Clinique, Giens, Septembre 2000

¹CIC INSERM-CHU Nancy, ²PFIZER France, ³

Adresse pour correspondance

Professeur Faiez ZANNAD

CIC INSERM-CHU

HOPITAL JEANNE D'ARC

54 200 DOMMARTIN LES TOUL

Tél : 03 83 65 66 25

Fax : 03 83 65 66 19

E-mail : cic@chu-nancy.fr

Participants de la Table Ronde

ABITEBOUL Michel, Quintiles France, Levallois perret

BERNAUD Corine, PFIZER, Orsay

BERTOYE Pierre-Henri, AFSSAPS, St Denis

BISAGNI FAURE Anne, INSERM, Paris

BOIVIN Jean Marc, Médecin Attaché, CIC INSERM-CHU, Nancy

CAHANE Michel, Association Jeunes Diabétiques, Paris

COUFFIN-CADIERGUES Sandrine, Département Valorisation et Transfert Technologies,
INSERM, Paris

DEBIAIS Dominique, AMGEN, Neuilly

DJIAN Jacques, WYETH LEDERLE, Issy les Moulineaux

DOYON Françoise, INSERM U 351, Villejuif

GRUNWALD Daniel, Conseil Nationale de l'Ordre des Médecins, Paris

HOOG-LABOURET Natalie, AFSSAPS, St Denis
KEUNEBROEK Jean Philippe, 3M SANTE, Cergy Pontoise
LAOUEANAN Hervé, Parke Davis, Courbevoie
LIEVRE Michel, Pharmacologie Clinique, Lyon
MACQUIN MAVIE Isabelle, Pharmacologie Clinique, Hôpital Henri Mondor, Créteil
RODDE Didier, Assistance Publique, Direction Recherche et Innovation, Marseille
SALLENAVE Jean Robert, JANSSEN-CILAG, Paris
SARKOZY François, Directeur Médical et Pharmaceutique, AVENTIS, Paris
SOLBES-LATOURETTE Solange, Délégation à la Recherche Clinique, Hôpital St Louis,
Paris
TAILLARDAT Colette, Bayer Pharma, Puteaux
THUILLEZ Christian, Pharmacologie, Hôpital Charles Nicolle, Rouen
TRELUYER Jean Marc, Pharmacologie, Hôpital St Vincent de Paul, Paris
VELLA Philippe, AFSSAPS, St Denis

RESUME

La France est le 3ème pays européen en termes d'investissement en Recherche et Développement (R&D) Clinique, ce qui représente un effort contributif proportionnel à la taille de sa population et de son marché pharmaceutique. On observe néanmoins une tendance à une diminution des études de phases II et III, parallèlement à une augmentation des études de phase IV. Les experts, les investigateurs et plus gravement les patients français sont sous-représentés dans les grands essais qui sont le fondement de la médecine basée sur les preuves. Bien que l'initiation des études en France soit relativement rapide, grâce à un cadre réglementaire clair et comparable qualitativement et quantitativement à la plupart des pays européens concernés, les coûts d'une observation complète sont plus élevés que ceux observés dans les autres pays. La recherche académique partage la plupart de ces contraintes et souffre d'un manque de ressources humaines et financières, ajouté à des délais supplémentaires de mise en place dus à des procédures administratives plus longues.

Compte tenu des enjeux, des solutions spécifiques doivent être mises en place afin de maintenir voire développer la compétitivité française en R&D clinique. A l'échelle du patient, il est nécessaire de valoriser la participation aux essais cliniques et d'en faire valoir l'intérêt et la sécurité. L'éducation à l'école, l'utilisation des medias impliquant les "officiels" institutionnels et gouvernementaux doivent être développés de même que le recrutement direct du patient à travers des annonces, de l'internet, au sein du cabinet médical ou avec des associations de patients. Une simplification des formulaires d'information et de consentement du patient rompant avec les formulaires imposés par la FDA dans le cadre des essais internationaux, doit être apportée.

Le système de santé français ne favorise pas le recrutement d'un investigateur qui n'est pas le médecin traitant du patient. La motivation et la formation des médecins généralistes et hospitaliers peuvent être améliorées en les impliquant dans les phases d'élaboration et de publication de l'étude. Des solutions administratives spécifiques, au sein même des institutions privées ou publiques, doivent être proposées aux investigateurs qui ne souhaitent pas percevoir directement des honoraires. L'assistance d'infirmières de recherche et les Sites Médicaux Organisés basés sur le modèle des Centres d'Investigation Clinique sont des solutions au manque de disponibilité des investigateurs. La création de réseaux de centres d'investigation clinique et de réseaux d'investigateurs est nécessaire. La mise en place de ces

différentes solutions devrait améliorer l'implication et la notoriété de la recherche clinique française.

Mots clés : essais cliniques, recherche clinique, centres d'investigations cliniques, organisation

DIFFICULTIES IN THE CONDUCT OF CLINICAL TRIALS IN FRANCE

ABSTRACT

France is the third European country in what regards the level of investments in clinical R&D and, overall, accounts for a contributive effort that relates as a proportion of its respective population and pharmaceutical market. However, there is a trend for phase II and III studies to become proportionally fewer than in the past, while the number of phase IV studies increases. In a growing proportion of the mega-trials, which are instrumental for establishing evidence-based practice, French experts, investigators, and even more seriously, French patients, are insufficiently represented. Though, studies in France are initiated relatively fast, due to a clear regulatory frame and perform equally well as far as quantitative and qualitative factors are concerned, compared to most European countries involved in clinical research, the costs incurred per completed patient are higher than that recorded in the other countries. Academic research shares most of these hurdles and suffers from a lack of financial and human resources, while it faces additional delays in implementing studies, due to longer administrative processes.

Given the stakes in play, specific solutions should be implemented to maintain and further develop the French competitiveness in clinical R&D. At the patient level, positive perception and awareness of the usefulness and safety of participating to clinical trials need to be emphasized. Education at the school level and using the lay media should be developed. Intervention of institutional and government officials is much needed. Direct patient recruitment should be developed through : advertisement, internet, as well as within the doctors offices and the collaboration with patients organizations. Patient information and consent forms should be made much simpler than those imposed within the frame of global studies because of FDA requirements.

The French health system discourages from recruiting patients by investigators who are not the family doctor or the usual care provider. Thus, motivation and education of general practitioners and hospital doctors may be increased by involving them during the trial design

phase and in the publication process. Specific administrative solutions, within private or public institutions, need to be developed for investigators who do not wish to receive personally investigation fees. Because of lack of availability, investigators need to be assisted with study nurse services and Site Management Organizations, particularly within hospitals and clinics, using the model of the Clinical Investigation Centers. Networks of clinical investigation centers and of individual investigators need to be created. Implementing these solutions should lead to a better implication and notoriety of French clinical research.

Key words : clinical trials, clinical research, research centers, CROs

INTRODUCTION

La problématique soulevée est celle de l'inventaire des difficultés pouvant exister spécifiquement en France pour la mise en œuvre d'essais cliniques, et la recherche de solutions pour ces dernières. Cette table ronde s'est centrée sur les essais cliniques en général, quel qu'en soit le promoteur, industriel ou institutionnel, et a tenu compte des données issues d'une table ronde antérieure (1998) [1], principalement dévolue à l'optimisation des essais institutionnels. Elle n'aborde que marginalement la question posée de la mise à disposition des molécules par les industriels, considérant les problèmes juridiques liés aux propriétés industrielle et intellectuelle qui peuvent s'y attacher, au delà du champ de compétence des participants.

ETAT DES LIEUX

Avant tout, il importe de dresser un état des lieux aussi objectif que possible. Celui-ci est contrasté avec d'un côté un ensemble de caractéristiques nationales favorables, de l'autre un bilan à charge qui sera le point de départ des réflexions de la Table Ronde.

Points forts :

La France est le troisième pays européen, après respectivement le Royaume-Uni et l'Allemagne, en matière d'investissements en Recherche et Développement cliniques,

représentant un montant total de 1,5 milliard de dollars, comprenant d'une part la rémunération des investigateurs et des structures de soins permettant l'inclusion de 600 000 à 800 000 patients dans les essais cliniques, chaque année, et environ 500 millions de dollars consacrés aux coûts des personnels responsables du suivi de ces essais et frais annexes liés. Cette « part de voix » est représentative de sa population par rapport à l'Europe (15-20%), et de la taille de son marché pharmaceutique (même proportion). A noter, toutefois, que certains pays sont, toutes proportions gardées « sur-représentés » (Grande-Bretagne, pays scandinaves), d'autres sous-représentés (Espagne, Italie) [Données Quintiles]. De nombreux experts français jouissent d'une reconnaissance incontestée dans certains domaines scientifiques (oncologie, cardiologie, infectiologie, SIDA, etc...), et, à la différence de nombre de ses voisins, la France dispose d'un cadre légal complet pour ses essais, avec ou sans bénéfice direct, la Loi Huriet-Sérusclat. Grâce à cette dernière, les délais d'initiation réglementaire des essais sont raisonnables (120 à 140 jours en pratique, contre 150-200 jours dans certains pays) [Données Pfizer Inc., non publiées], et surtout relativement prévisibles, ce qui peut intéresser les firmes multinationales à initier des essais sur notre territoire. Enfin, les données issues de la recherche clinique française semblent produites, en quantité et délai, de façon tout à fait comparable à celles issues des pays les plus réputés en matière de recherche clinique [Données Pfizer Inc, non publiées]. Le point de la qualité sera envisagé plus loin.

Points Faibles :

Nombre et nature des essais cliniques :

En France, on constate une chute régulière de l'effort contributif de recherche clinique sur les nouveaux médicaments dont attestent deux indicateurs, d'une part une chute de 5 à 10%, ces deux dernières années, des études de phase II et III, au profit des phases IV, d'autre part une augmentation du nombre de dossiers d'enregistrement de nouvelles entités qui ne contiennent pas de données françaises (20% des dossiers en 1999). En ce qui concerne le premier point, on assiste à un transfert des essais de « développement » vers, en particulier, les pays de l'Est européen, où la proportion, en pourcentage des budgets totaux de R&D, est passée de 6% en 1992 à 25% en 1998 [Données Quintiles]. Concernant l'enregistrement de molécules par l'agence française, dans un certain nombre de cas, l'absence de données spécifiques sur des patients français est sans répercussion sur l'obtention de l'enregistrement lui-même, lorsqu'il n'y a pas de différence notable de pratiques entre la France et le(s) pays d'origine des données. Mais, même dans ce cas favorable, il peut en résulter un retard lié à la nécessité d'analyser la

possibilité d'extrapoler ces données à la population française. Ainsi, la revue des données de l'étude WOSCOPS (pravastatine) a-t-elle abouti à un sursis à statuer, retardant l'extension de l'indication de ce médicament aux patients à très haut risque cardio-vasculaire, d'une période de 7 mois [Données AFSSAPS].

Dans un autre registre, tout aussi sensible, on constate une présence très inégale, et globalement faible des centres d'investigation français dans les grands essais internationaux, une tendance d'autant plus marquée lorsque ces essais sont conçus hors de France ou ne comptent pas d'experts français au sein de leur conseil scientifique. Dans le domaine cardiovasculaire, par exemple, c'est le cas des essais MERIT, CARVEDILOL, SAVE, AIRE, TRACE, SOLVD, CONSENSUS, VheFT, ELITE, et PRAISE qui ne comptent aucun centre français, alors que HOT, VALHEFT, CHARM en dénombrent chacun moins de 10%, et que seuls RALES, CIBIS I-II, INSIGHT atteignent ou dépassent 20%, du fait de l'implication spécifique d'experts français.

Sur le terrain, alors que le nombre de patients par essai terminé se situe à un niveau acceptable (en moyenne 115 contre 65 en Espagne, 120 au Royaume Uni, et 160 aux Pays-Bas [Données Bayer, non publiées]), le nombre moyen de patients par centre est mesuré comme faible, comparé aux autres pays en moyenne 11 en France et en Espagne contre 22 aux Pays-Bas, 18 en Scandinavie, 15 au Royaume-Uni [Données Bayer, non publiées]). Ceci est également vrai quel que soit le type de promoteur concerné. On note également un pourcentage élevé de centres inactifs fermés en cours d'essai (jusqu'à 50% dans certains essais), alors que le rythme d'inclusion pour les centres dits « actifs » n'est pas sensiblement plus faible que dans les autres pays .

Il en résulte des coûts de gestion d'essais plus élevés que la moyenne européenne (3750 \$ au total par cas exploitable en France et en Italie, contre 1500 au Royaume-Uni, et 1750 en Allemagne [Données Pfizer, Inc, non publiées]), surcoût que ne compensent pas des honoraires d'investigations relativement plus faibles en France [Données base de données PICAS, Data Edge Inc.].

Qualité des essais :

Il n'existe pas de base de données *ad hoc* pour répondre définitivement à cette question. Les inspections menées par les Agences et les autorités des différents pays ne constituent pas une pratique systématique et intéressent une minorité de ces études et les audits quantifiés permettant de comparer la performance des pays entre eux demeurent rares, non publiés

(usage interne des firmes) ou de méthodologie non complètement validée. Quelques indicateurs peuvent être ponctuellement relevés. Ainsi, dans une large étude multinationale [Données Bayer, non publiées], menée entre 1999 et 2000, le pourcentage de pages de cahier d'observation comportant au moins une erreur initiale est de 39% en France, contre 33% en Allemagne, au Royaume-Uni et aux Pays-Bas (min : 19% en république tchèque, max : 41% en Belgique). Dans un autre essai [Données Bayer, non publiées], mené en 1999-2000, le pourcentage total de variables en erreur est de 2% en France contre 1,8% en Belgique, 1,0% en Italie, 0,9% en Israël, 0,8% en Espagne. Sur un autre ensemble d'essais [Données Pfizer Inc., non publiées], menés entre 1996 et 1999, le nombre moyen de demandes de clarification pour 100 pages de cahier d'observation a été de 12 en France contre 10 en Allemagne et au Royaume-Uni, 7 en Belgique et en Italie, 6 en Espagne et 5 en Scandinavie, avec une assez grande variabilité inter-essai. Un autre indicateur est le nombre de perdus de vue dans un essai. Dans l'essai DIABHYCAR réalisé en médecine générale (*Control Clin Trials* 2000;21:383-96), sur 3438 patients recrutés en France, environ 7 % ont été perdus de vue par les investigateurs, mais continuent presque tous à être suivis par le Centre de Contact direct avec les patients. Dans les essais de Phase II-III, ce taux est en général plus faible, de 1 à 3 % et comparable entre les pays. Au total, la qualité des essais menés en France n'est sans doute pas la meilleure possible, sans qu'il puisse être affirmé, sur la base des rares données comparatives disponibles qu'elle s'écarte significativement de celle mesurée dans les mêmes essais dans d'autres pays.

La recherche clinique institutionnelle :

Elle partage, quant à elle, l'ensemble de ces constats. Comme la recherche industrielle, elle est le fait de plusieurs promoteurs potentiels, les CHU-CHR (dont les groupements interhospitaliers APHP, APHM, Hospices Civils de Lyon et de Strasbourg), l'INSERM, l'ANRS etc.. Les centres hospitaliers universitaires sont promoteurs de 10 à 20% des essais réalisés en France. Parmi les essais financés par l'INSERM, de 1/5 à 1/3 correspondent à des essais thérapeutiques, les autres à des études à visée principalement cognitive. Certains de ces essais sont menés avec l'industrie (40%), d'autres avec les CHU (30%). Le financement public des essais cliniques institutionnels est très faible, comparé aux USA. Les instances françaises (INSERM, PHRC...) et européennes (PCRD) consacrent, dans leurs appels d'offres, des financements très insuffisants, rarement et timidement fléchés spécifiquement vers l'essai thérapeutique. Il en est ainsi des associations, et organismes caritatifs, dont les plus généreux (AFM, ARC, Fondations...) ne destinent qu'une fraction de leurs subventions aux essais

cliniques. En règle générale, les ressources allouées par les promoteurs institutionnels sont considérablement plus faibles comparées à celles provenant de l'industrie, qu'il s'agisse des honoraires des investigateurs (absents le plus souvent), ou des personnels dédiés (ARCs, infirmières de recherche clinique), en nombre limité, réduisant ipso-facto le soutien aux investigateurs, le taux de recrutement par centre ainsi que le nombre total de centres pouvant être gérés dans un même essai. S'y ajoute la difficulté éventuelle à se procurer les produits à l'essai et leur placebo, et à en obtenir un conditionnement adéquat. Sont également déplorés les délais de préparation et d'approbation interne des protocoles (à l'APHP, en 1999, sur 70% des projets soumis, le délai moyen écoulé entre la soumission du projet à la Délégation Régionale de Recherche Clinique (DRRC) et l'accord du CCPPRB a été de 9 mois [Données DRRC, APHP]).

Enfin, on notera, pour l'ensemble des essais menés en milieu hospitalier public les difficultés liées à la contractualisation et à la gestion budgétaire, ces essais se trouvant soumis aux règles administratives et de comptabilité publique. Ces dispositions s'appliquent également aux essais proposés par l'industrie, malgré l'existence de quelques contrats-cadres établis par l'intermédiaire du SNIP [Circulaire SNIP-APHP].

On ajoutera à ceci le fait que la recherche institutionnelle ne se présente pas sous un jour harmonisé, relevant de plusieurs entités qui ont parfois des difficultés à se coordonner, et peuvent avoir une interprétation légèrement décalée des textes régissant la gestion administrative des essais cliniques.

Le constat est donc établi d'une sous-représentativité potentielle ou en devenir de la recherche clinique française, tant quantitative (nombre d'essais, de centres, de patients) que qualitative (absence d'experts français dans les grands essais internationaux, diminution de l'effort de recherche amont proprement dit), et d'une compétitivité sous-optimale, l'ensemble étant soutenu par des causes multiples. Certaines causes sont structurelles telles que l'originalité du système de soins « français », reposant sur le libre choix des patients et la notion de « médecin traitant », d'une part, et d'autre part, les coûts élevés, directs et sociaux liés aux emplois nécessaires. D'autres causes sont modifiables, en rapport avec l'organisation et la coordination des essais, la formation et l'information des patients, des investigateurs et des personnels dédiés à ces recherches.

SOLUTIONS PROPOSEES

Par souci de clarté, elles ont été regroupées en trois catégories, selon qu'elles visent le patient, l'investigateur, ou l'organisation en propre des essais.

1. Le patient :

Lorsque les médias parlent de recherche clinique, cette information est souvent assortie de qualificatifs douteux, telle la notion de « cobayes humains » fréquemment citée (figure 1). Cette désinformation nuit gravement à l'image de la recherche. Certains praticiens partagent cette opinion, et dissuadent directement leurs patients. Dans ces conditions, il est difficile pour un patient "demandeur de soins" et dans un contexte médiatique du "principe de précaution" d'accepter de participer à un essai clinique. Pour remédier à ces facteurs, il importe de faire accepter le principe d'incertitude qui s'applique tant à la recherche chez l'homme, qu'aux soins eux-mêmes, et sensibiliser les patients, et au-delà, la population, à l'intérêt d'ordre général et éventuellement particulier qu'offre la participation aux essais cliniques. Pour améliorer la participation des patients à la recherche clinique, plus que d'augmenter le niveau de connaissance et de perception de la recherche clinique auprès du public, il s'agit surtout de lever des tabous, dédramatiser, rassurer sur la noblesse des objectifs, l'encadrement réglementaire, les conditions de sécurité optimales et les retombées en matière de progrès thérapeutiques. Les interventions de professionnels de la recherche clinique dans les écoles et lycées, dans les filières professionnelles de santé, et l'engagement des « officiels » (CNAM, INSERM par exemple) dans des media grand public seraient à développer et systématiser.

L'approche « directe » du patient ciblé pour un protocole donné est à encourager. Qu'elle utilise la voie de presse, ou d'autres médias (Internet compris), elle doit suivre les recommandations en vigueur concernant l'avis préalable d'un CCPPRB quant au contenu de l'information diffusée, et les règles déontologiques quant à la manière dont le recrutement peut s'effectuer sans nuire à la relation d'un patient avec son médecin traitant non-investigateur. Le recrutement par voie d'affichage dans les salles d'attente reste sous la responsabilité du seul médecin concerné qui est garant de la qualité, de l'objectivité et du caractère loyal et déontologique des informations portées. Les associations de patients sont particulièrement actives pour des patients atteints de pathologies lourdes ou orphelines. Leur implication comme partenaires pour la recherche clinique est motivée par l'espoir de progrès thérapeutiques immédiats pour des maladies où les solutions thérapeutiques sont rares ou peu effectives. Elle est probablement insuffisamment explorée en France. L'approche "directe" de

ces associations doit suivre les mêmes recommandations citées ci-dessus à propos de l'approche "directe" des patients.

Enfin il importe de se pencher sur la simplification, au profit de la clarté, de l'information délivrée dans le but de recueillir le consentement du patient ou de ses représentants légaux. En particulier, sont visées ici les notices d'information provenant de protocoles internationaux, très lourdes, pas toujours correctement traduites. Les assureurs d'essais et certains CCPPRB appuient dans la direction d'une information la plus exhaustive possible concernant les risques liés aux médicaments de l'essai. Les dérives inflationnistes des notices d'information sont alimentées par les pressions internationales d'adopter telles quelles les notices d'information américaines, rédigées plus dans le souci de satisfaire la FDA, les avocats et les assureurs que celui d'informer le patient avec tact et mesure. Seule une disposition de type législatif peut modifier le cours des événements, en imposant un texte concis, lisible par tout patient, en acceptant le principe d'apporter des informations détaillées par une source complémentaire. Il importerait pour augmenter la portée d'une telle disposition, qu'elle soit réalisée dans un contexte européen sous forme d'une directive spécifique sur les essais cliniques. A ce titre, certaines dispositions scandinaves limitant la notice d'information à deux pages maximum pourraient servir de modèle.

2. L'investigateur :

Etant donné que l'immense majorité des patients est prise en charge par des médecins qui ne participent pas à la recherche clinique, il est proposé d'instaurer des « tandems » médecin traitant – médecin investigateur, qui reposeraient sur une base contractuelle standard, clarifiant les obligations de chacun. Toutefois, dans le système de soins français, il serait plus judicieux d'encourager les médecins traitants à devenir médecins investigateurs. En effet, le premier facteur d'adhésion d'un patient à un protocole de recherche est la relation de confiance établie avec SON médecin traitant. Si les enquêtes révèlent que les principaux facteurs d'intérêt de l'investigateur pour la réalisation d'essais sont l'attrait scientifique, l'innovation et la rémunération (figure 2), il apparaît qu'il est probablement plus utile d'éliminer les sources de démotivation que sont en particulier le manque de considération pour l'investigateur-recruteur « de base », généraliste très souvent, l'absence ou l'insuffisance de retour d'information sur l'essai, passée la phase de recrutement, et enfin la concurrence des « essais marketing », fiches à remplir sans vraie valeur ajoutée dans bien des cas, qui

concurrent et gênent la réalisation d'essais plus intéressants pour la communauté scientifique.

Veiller à « rendre à César ce qui est à César » et éradiquer les essais qui n'en sont pas devraient améliorer cet état de fait. Il existe par ailleurs un réel besoin de développer la « culture du contrat », amenant à reconsidérer la valeur vraie du travail réalisé et rétribué dans le cadre des essais, en évitant certaines dérives telles que le bonus au recrutement, dont l'effet d'incitation est limité. Enfin la valorisation intellectuelle ou « académique » de la recherche clinique pour les médecins qui y participent devrait être encouragée, soit par la prise en compte réelle des avis dans l'élaboration des protocoles dans les phases « amont », soit par la possibilité offerte, lorsqu'elle est méthodologiquement possible, d'études ancillaires, valorisant un savoir-faire local, et par la citation au rang des auteurs, chaque fois que possible, lors des publications.

Un autre pan de solutions tient à faciliter une meilleure « fluidité » des processus administratifs et contractuels intéressant l'investigateur ou le site d'investigation. Il peut s'agir de favoriser l'établissement des conventions de surcoûts hospitaliers, un coordinateur d'essai dialoguant avec un coordinateur administratif unique qui se chargerait d'harmoniser les conventions entre sites. En ce qui concerne les contrats passés avec les investigateurs, ceux-ci ne posent guère de problème lorsque le médecin contractant est assujéti à l'URSSAF et remplit ses obligations fiscales vis-à-vis d'un paiement sous forme d'honoraires. Inversement, la rémunération des investigations faites par un praticien hospitalier du secteur public non assujéti personnellement à l'URSSAF pose le problème du dessaisissement au profit d'un tiers, hôpital ou association, en particulier. Si l'investigateur, par choix ou par "nécessité" (non affilié à l'URSSAF), décide du versement à un tiers, de ses honoraires d'investigateur, il semble souhaitable de s'éloigner désormais du « modèle association 1901 » qui génère des problèmes jusqu'ici méconnus de responsabilité propre et de gestion désintéressée, et de réfléchir aux moyens à mettre en œuvre pour que la comptabilité publique permette une gestion différenciée et personnalisée de ces honoraires. Parmi les solutions proposées, certaines consistent à créer des unités fonctionnelles de gestion personnalisées où l'investigateur aurait la responsabilité et la jouissance d'utilisation des crédits, négociée avec les services financiers de l'établissement de rattachement, d'autres à créer une structure d'accueil, soit « privée » de type société anonyme (SA), soit d'intérêt public, type groupement d'intérêt économique (GIE). Il est entendu que l'utilisation des crédits ne peut alors se concevoir qu'à des fins "publiques" en adéquation avec la mission du médecin investigateur

(soins, recherche, enseignement), et non à des fins personnelles. Cette solution expose néanmoins aux règles de gestion des fonds publics, parfois contraignantes (marché, appels d'offres, annualité des budgets, séparation des lignes budgétaires fonctionnement – équipement – salaires...). Toutefois, les établissements, y compris publics, et notamment l'Université (loi Allègre) sont désormais en mesure d'appliquer aux ressources financières générées par des contrats industriels, les règles de gestion commune d'entreprises privées. Quant à la fiscalité des honoraires investigateurs, la clarification récente de la législation à l'égard de la gestion de fonds "privés" générés par la recherche, que ce soit par les associations loi 1901, ou par les établissements privés et publics, met tout le monde sur le même régime. Ces fonds sont passibles de taxe sur la valeur ajoutée (TVA) et d'impôts sur les bénéfices. Cette clarification devrait avoir des conséquences positives par rapport à la situation ambiguë et, en conséquence, à risque, antérieurement entretenue, surtout par les associations loi 1901. La TVA peut être facturée au promoteur (qui la récupère) et l'impôt est limité aux bénéfices. Or, dans une gestion saine des ressources R&D, les bénéfices étant destinés à être réinvestis en moyens R&D, les conséquences de l'impôt devraient être limitées.

Dernier point, la formation des investigateurs qui reste insuffisante, et pourrait être encouragée par la mise en place de programmes spécifiques dans le cadre de la FMC, mais également par la possibilité de points de crédit FMC obtenus de par la participation aux essais eux-mêmes. Une source majeure de difficultés et de démotivation des investigateurs est liée à leur faible disponibilité et à l'absence d'accès à des moyens de soutien logistique pour le débarrasser des tâches administratives, d'organisation, et de gestion. La mise en place, par des organismes institutionnels publics (Centres d'investigation clinique :CIC) ou privés (« Contract Research Organisation » :CRO ; « Site Management Organisations » ou sites médicaux organisés :SMO ; Infirmières de recherche ou « Study nurses ») de structures d'assistance logistique devrait se généraliser et être décentralisée pour les rendre accessibles à tout investigateur. Les structures devraient être en mesure d'offrir des services aussi divers que la mise à disposition d'équipements spécifiques (ECG, Mesures Ambulatoires de Pression Artérielle...), d'infirmières de recherche, de services d'archivage, de gestion des transports, d'assistance au monitoring et audit, de gestion d'unités thérapeutiques...

3. L'organisation :

Cohérente avec les solutions envisagées pour le patient et pour l'investigateur, le modèle d'organisation proposé est celui du « guichet unique ». Par là, il faut comprendre que toute

entité désireuse de mener un essai clinique, en particulier multicentrique devrait pouvoir se tourner vers une structure d'accueil qui pourrait lui apporter un ensemble de services concernant, tout à la fois ou séparément, une aide à la conception scientifique, un cheminement administratif simplifié, le recrutement de centres et d'investigateurs, un calcul des moyens nécessaires, une coordination des forces en présence. Le modèle des CICs, au centre d'un réseau d'investigateurs libéraux et hospitaliers, et doté d'une gestion administrative dédiée, peut être considéré (figure 3). Au-delà, la mise en réseau, sur ce modèle de l'ensemble des CIC pourrait se concevoir. On peut proposer de réfléchir également sur la constitution de consortiums d'investigateurs spécialisés par thématique de recherche, formés et mus par un souci de recherche académique de qualité, qui seraient éventuellement regroupés en « cartels », auxquels les promoteurs, mais également les CROs pourraient s'adresser pour la réalisation de leurs essais. La pluralité des interlocuteurs, serait garante de la qualité et de l'objectivité des recherches, en traçant une ligne médiane entre une nécessaire professionnalisation des investigateurs, le maintien du libre choix des investigateurs de participer ou non à ce type de réseau, et celui des promoteurs d'y recourir (figures 4 et 5).

ENJEUX ET CONCLUSIONS :

La recherche clinique française représente un potentiel de 4 à 5000 emplois directs (privés et publics totalisés), et l'enjeu économique et social est celui du maintien et du développement à terme d'un niveau d'investissement de plusieurs milliards de francs. Au delà, le maintien de la notoriété scientifique nationale, qu'il s'agisse de l'implication des investigateurs français dans les essais internationaux, ou de la reconnaissance internationale des travaux menés en France est un objectif national important. Plus inquiétant est le problème de l'application à des patients français, des résultats d'essais cliniques de médicaments dont tout le développement a été réalisé hors de France. Ces résultats ne sont pas nécessairement extrapolables à des patients français, eu égard aux éventuelles spécificités épidémiologiques françaises (patients à plus bas risque en cardiologie, par exemple). Enfin, il existe un gisement d'opportunités locales largement sous-exploitées : l'Assistance Publique Hôpitaux de Paris est le premier groupement hospitalier du monde qui aurait la capacité théorique de participer aux plus grands essais (seulement 3% des patients hospitalisés participent aux essais), et la qualité des équipements et des savoirs devrait nous positionner favorablement en matière d'essais

cognitifs à haute valeur ajoutée. Surtout, il apparaît que ces différents facteurs doivent être considérés en liaison, pouvant, dans un contexte favorable entraîner un « cercle vertueux ». Le fait, par exemple de développer les opportunités identifiées devrait ipso facto améliorer notre représentativité, notre notoriété, et à terme développer les emplois et les ressources investies.

BIBLIOGRAPHIE :

- 1- C.Funck-Brentano, R.Brouard et les participants de la table ronde n°7 de Giens XIV.
Comment les structures institutionnelles peuvent-elles rendre plus opérationnelle la recherche clinique en France? *Thérapie* 1999 ; 54 : 479-484

LEGENDES DES FIGURES

Figure 1 : Titre en page "Santé" de l'Est Républicain du 05/01/98

Figure 2 : Facteurs de décision de participation à une étude clinique chez des investigateurs européens et américains. (CRO Contract Research Organisation)

Figure 3 : Gestion administrative des CIC

Figure 4 : Le réseau des CIC

Figure 5 : Les promoteurs (CRO Contract Research Organisation)

Figure 1 :

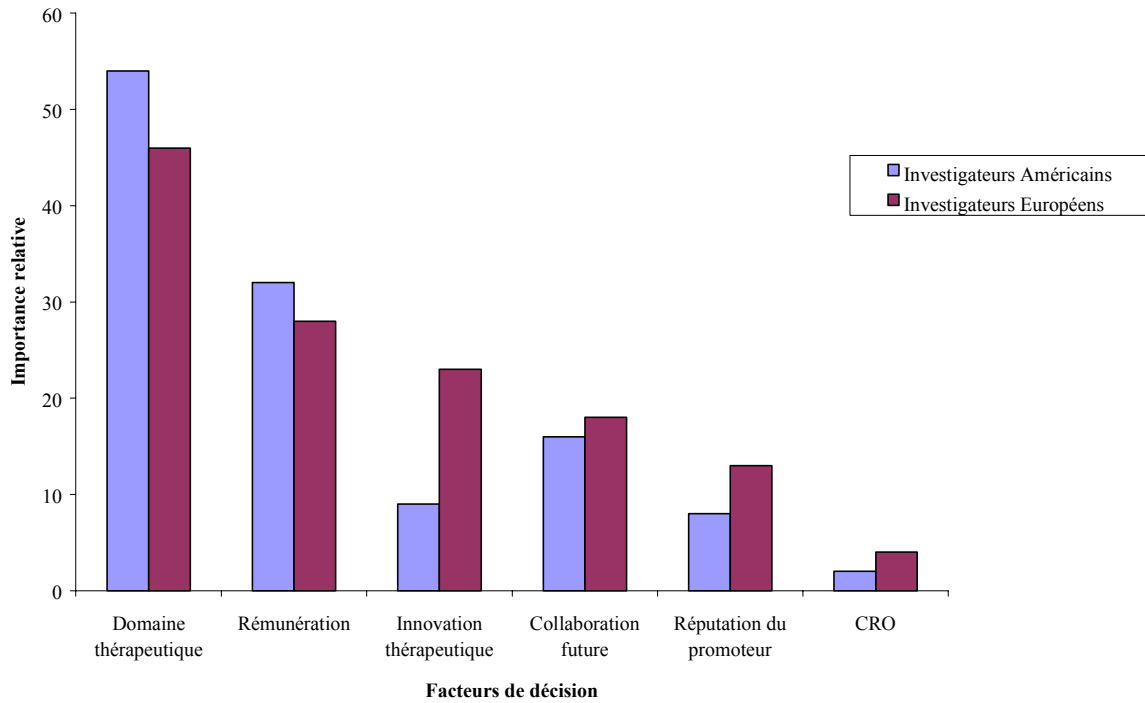
Titre en page « Santé » de l 'Est Républicain du 05/01/1998

**Recherche biomédicale :
59.000 « cobayes » lorrains**

**Le préfet de région doit renouveler totalement le
comité de protection des personnes dans la recherche
biomédicale de Lorraine, installé en mars 1991.**

Bilan avec son président.

Figure 2 :



Adapté de l'article de Harold E.Glass et Rebecca A.Kane. Why investigators take part in clinical trials. Applied Clinical Trials, June 2000, 47-54

Figure 3

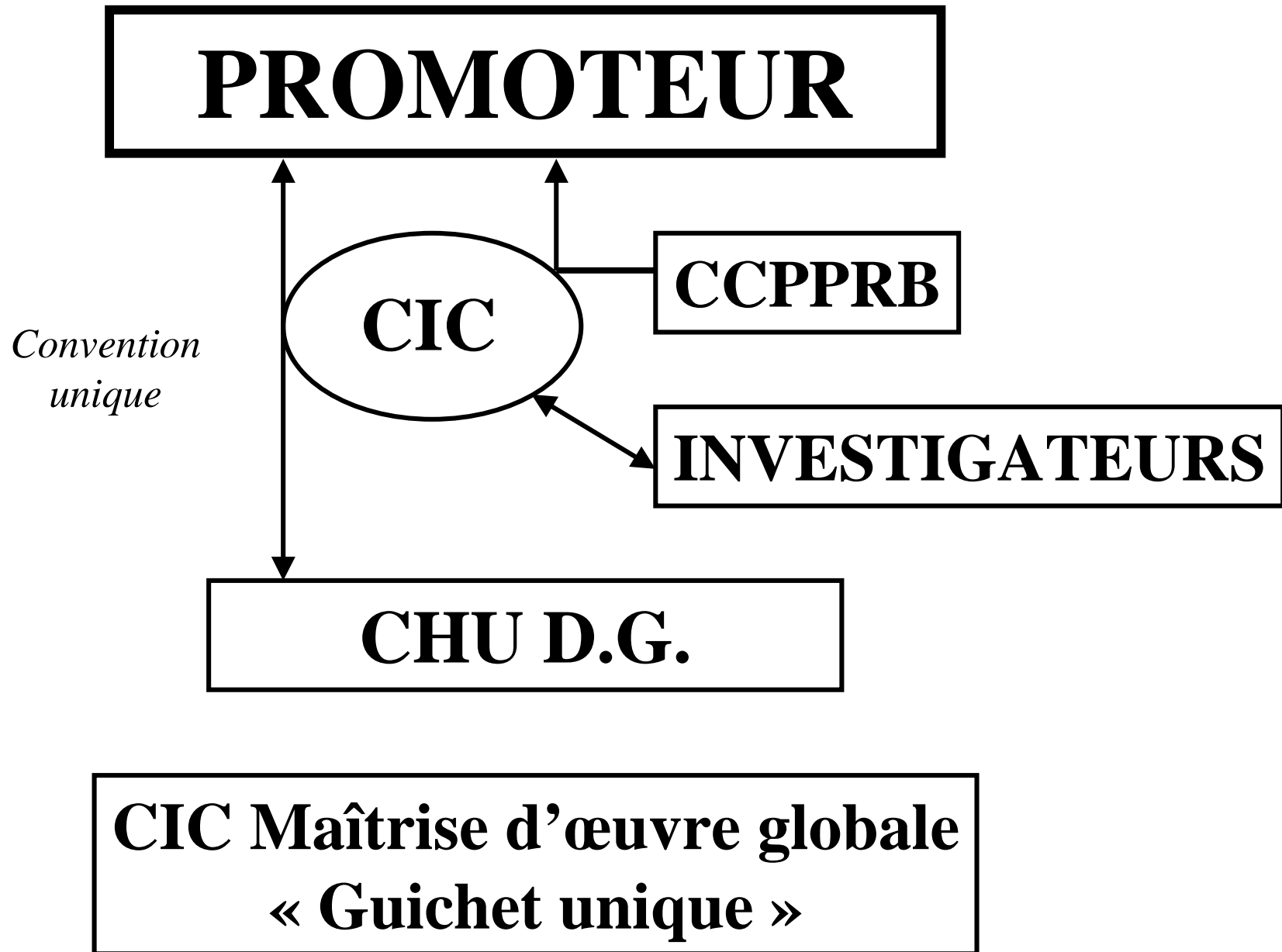


Figure 4

LE RESEAU DES CIC

PROMOTEURS

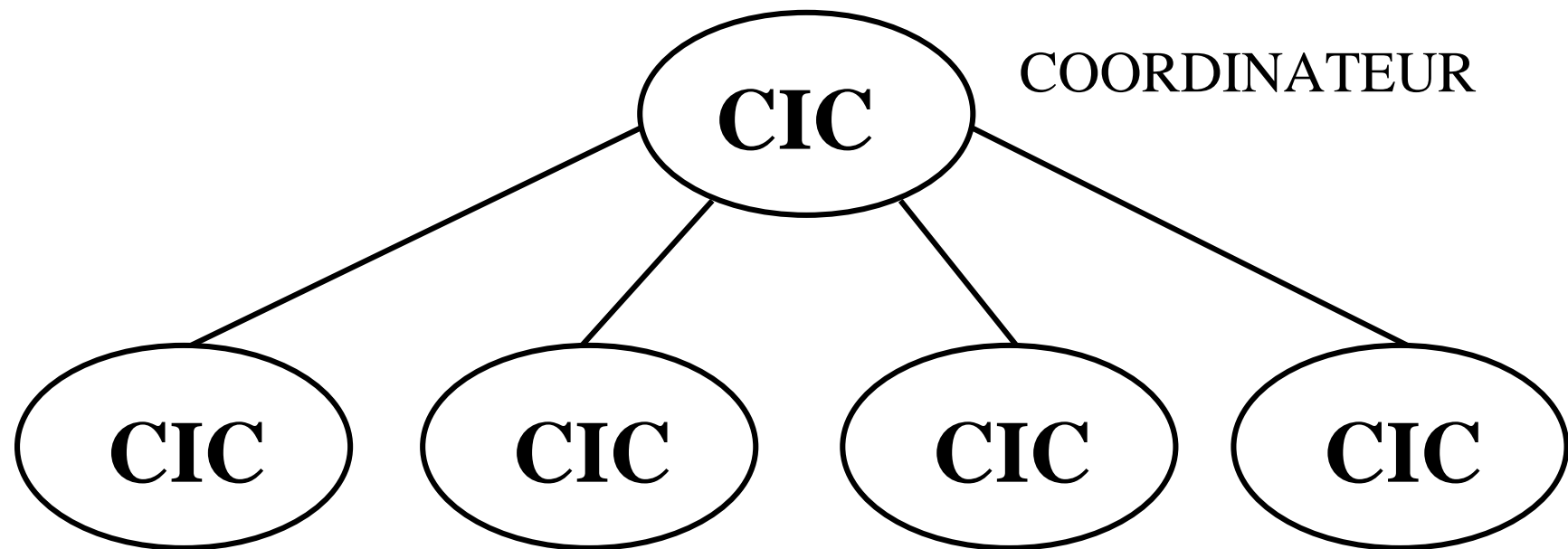
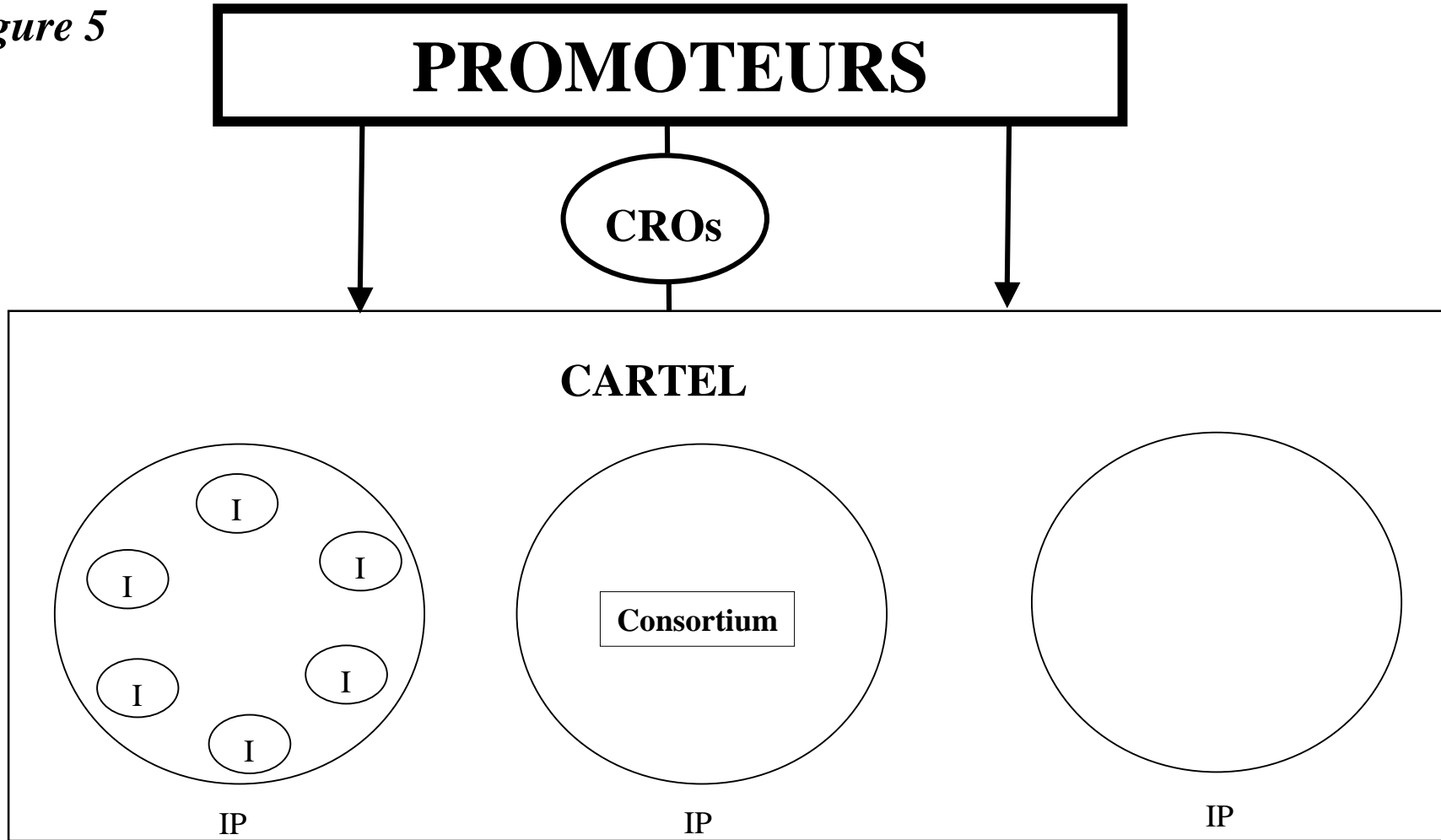


Figure 5



- **NETWORKING THEMATIQUE**
- **FORMATION**
- **FIDELISATION**
- **INTERESSEMENT « ACADEMIQUE »**

I = Investigateur
IP = Investigateur Principal