Freins et moteurs à la recherche clinique. Une comparaison de trois essais académiques multicentriques

Patrick Castel

▶ **To cite this version:**

Patrick Castel. Freins et moteurs à la recherche clinique. Une comparaison de trois essais académiques multicentriques. Le Nouveau Cancérologue, 2008, 1 (4), pp.160-164. hal-00972855

HAL Id: hal-00972855

https://sciencespo.hal.science/hal-00972855

Submitted on 3 Apr 2014

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.

Freins et moteurs à la recherche clinique. Une comparaison de trois essais académiques multicentriques[1]

Patrick Castel
Sciences Po, Centre de Sociologie des Organisations (CSO), CNRS, 75007, Paris, France.
p.castel@cso.cnrs.fr
(Paru dans *Le Nouveau Cancérologue*, décembre 2008, vol. 1, n° 4, p. 160-164. Version pré-print)

La proportion de patients inclus dans des essais thérapeutiques est souvent considérée comme trop faible [1, 2]. Bien que les médecins aient des attitudes plutôt favorables envers la recherche clinique, comme moyen légitime d'améliorer les connaissances médicales, leur participation effective varie fortement [3]. Cette recherche se proposait d'observer empiriquement le déroulement de trois essais thérapeutiques multicentriques, afin de comprendre ce paradoxe. En particulier, elle devait permettre de comprendre pourquoi les niveaux d'inclusions varient entre investigateurs.

Design de l'étude et données collectées

Essais étudiés

Le choix d'étudier le déroulement d'essais académiques plutôt que d'essais industriels avait plusieurs raisons. Au cours d'une autre étude [4], nous avions noté l'ambivalence de l'attitude des médecins vis-à-vis de la recherche académique. D'un côté, les médecins avaient tendance à regretter que les essais académiques soient moins nombreux que les essais de l'industrie – constat souligné par d'autres rapport [5] –, alors qu'ils répondaient plus souvent aux préoccupations liées à leur pratique, tandis que, de l'autre côté, ils jugeaient que les essais d'envergure, susceptibles de tester de nouvelles molécules et de faire évoluer substantiellement la pratique du fait notamment du grand nombre d'inclusions et des traitements statistiques qu'ils rendaient possibles, étaient la plupart du temps des essais industriels. De plus, les essais industriels présentent l'avantage d'offrir plus de moyens aux médecins, en rémunérant leur participation, ce qui représente un autre critère de choix important dans un contexte marqué par l'augmentation des contraintes réglementaires et matérielles pour participer aux essais.

Les trois essais académiques étudiés portaient tous sur des cancers « fréquents » (prostate, poumon et sein) et étaient des essais multicentriques randomisés. Un essai de phase III dans le cancer du sein cherchait à évaluer l'apport d'un médicament homéopathique sur les nausées au cours de la chimiothérapie. Un autre essai de phase II comparait deux traitements en situation néoadjuvante des cancers de la prostate localement avancés ou à haut risque de rechute ; un bras introduisait une chimiothérapie tandis que le bras contrôle consistait en l'administration standard de l'hormonothérapie. Enfin, le troisième essai était un essai de phase II comparant le « temps jusqu'à progression » de trois traitements dans le cancer du poumon pour des patients en mauvais état général, dont une molécule nouvelle administrable par voie orale, contrairement aux deux autres traitements (chimiothérapie par injection).

[1] Cette recherche a été soutenue par l'INCa. Elle s'inscrit dans le programme de recherche, mené depuis 2004 par les acteurs de la Plate-forme d'Aide à la Recherche Clinique en Cancérologie Auvergne Rhône-Alpes (PARCC-ARA), soutenue par la Ligue Nationale Contre le Cancer. Ce programme vise à comprendre « les freins et les moteurs à la participation des cliniciens et à l'inclusion des patients dans les essais cliniques multicentriques ». L'auteur remercie la FNCLCC, l'IFCT et le Centre Léon Bérard d'avoir accepté que cette recherche porte sur des essais qu'ils ont promus. L'auteur tient également à remercier Henri Bergeron, Jean-Pierre Boissel, François Dedieu, Boris Hauray, Alain Leizorovicz, Sarra Mougel, Sylvie Négrier, Fanny Soum-Pouyalet qui ont contribué à cette recherche. Néanmoins, l'auteur assume seul la responsabilité des constats et analyses présentés dans le présent article.

Données
Le mode privilégié de recueil de données fut l'entretien semi-directif. Nous avons rencontré des investigateurs, des urologues (pour l'essai « prostate »), des attachés de recherche cliniques, des représentants de direction et les membres des cellules de coordination des essais concernés. Les guides d'entretiens étaient spécifiques aux types d'acteurs rencontrés (cellule de coordination, investigateur principal de l'essai, investigateurs, attachés de recherche clinique) et se composaient d'un tronc commun et de questions spécifiques selon les essais. Au total, 88 entretiens ont été réalisés.

Résultats
Un seuil d'inclusions atteint grâce à un nombre limité de centres
Les essais étudiés illustrent bien le paradoxe souligné plus haut : la majorité des investigateurs n'a que modestement participé à la réussite des essais, malgré l'intérêt théorique qu'ils y ont porté. L'essentiel des inclusions fut assuré par un petit nombre de centres investigateurs. Pour l'essai « prostate », la moitié des inclusions a été effectuée par 12% des investigateurs et 75% des inclusions par un quart des investigateurs. Pour l'essai « poumon », la moitié des inclusions a été effectuée par 18% des investigateurs et 75% des inclusions par moins d'un tiers (32%) des investigateurs. Pour l'essai « homéopathie », les médecins du centre promoteur sont responsables de 44% des inclusions ; 72% des inclusions étant couvertes par 3 centres (sur 8).
Les CLCC et CHU apparaissent comme les principaux pourvoyeurs de patients pour ces trois essais. Pour l'essai « prostate », 75% des inclusions sont assurées par 7 CLCC et un seul Centre Hospitalier Général. Pour l'essai « poumon », sur les 10 centres investigateurs ayant réalisé 75% des inclusions, 8 sont des CHU, un autre est un hôpital militaire et un second un centre hospitalier intercommunal. Enfin, nous l'avons dit, 44% des inclusions dans l'essai homéopathie sont assurées par le seul CLCC.

Un contexte encore peu propice à la recherche clinique
La participation des médecins à la recherche clinique, jugée insuffisante, s'explique en partie par le fait que, malgré des discours publics et professionnels encourageant la participation à la recherche clinique, les médecins ont été peu incités jusque-là à y participer personnellement et de façon effective. La recherche clinique souffre d'un côté de la concurrence de la recherche fondamentale (voire de transfert), qui est plus fortement valorisée symboliquement et plus intéressante pour les médecins qui souhaitent accéder à une carrière universitaire. De l'autre, elle est perçue comme compliquant l'activité de soin, qui reste la priorité de la majorité des cliniciens, car elle nécessite l'allocation de ressources (et notamment de temps) supplémentaires. En outre, l'évolution du financement des établissements – sans parler, bien évidemment, des médecins libéraux, qui sont par définition rémunérés à l'acte – incitait, jusqu'à il y a peu, les médecins à privilégier la production de soin plutôt que la participation à la recherche clinique.
Deux récentes évolutions sont susceptibles de marquer une inflexion par rapport à ce contexte : i) l'accent mis par l'INCa sur la recherche clinique et, en particulier, le financement d'ARC dans certains établissements ou réseaux ; ii) le fait de conditionner l'attribution de budget pour la recherche et l'enseignement aux établissements (les enveloppes MERRI) à des critères d'activité effective en matière de recherche.
Ces évolutions sont trop récentes pour évaluer précisément leur impact. Toutefois, même les médecins qui disposent d'ARC indiquent que la recherche clinique reste tout de même coûteuse en temps, car les ARC ne peuvent pas réaliser toutes les tâches. De plus, il existe d'autres difficultés liées à la recherche clinique que l'augmentation d'ARC mis à disposition

des établissements ne résout pas, et particulièrement celles qui découlent de la collaboration entre médecins. Pour ce qui concerne les enveloppes MERRI, dans le même temps que ce volet de la tarification à l'activité est favorable au développement de la recherche clinique, le volet « soins » de la T2A est perçu comme défavorable à la recherche clinique, puisqu'il inciterait, comme nous l'avons dit, à la production de soins au détriment d'activités coûteuses en temps – et donc moins « rentables » – comme la recherche clinique. L'ambivalence est soulignée, sans que notre étude ne permette de vérifier quel effet sera plus structurant et dans quelles conditions. L'autre inconnue est une question traditionnelle des réformes de santé : dans quelle mesure les médecins vont-ils adhérer à cette réforme ? dans quelle mesure vont-ils être incités à titre individuel à participer davantage aux essais ?

La difficulté de susciter la recherche clinique au niveau de l'établissement

Nous avons rencontré peu de représentants d'établissements qui considéraient avoir réussi à structurer et à développer la recherche clinique de façon optimale. Cette situation s'explique en partie par le faible retour que pouvait en attendre un établissement jusque-là au regard des investissements (notamment humains) à consentir. Cette situation s'explique aussi par la faiblesse des instruments dont disposent les établissements pour encadrer et susciter la participation de médecins, encore largement autonomes dans la conduite de cette activité. Néanmoins, outre l'intensification de l'effort, constaté dans tous les types d'établissements, et fortement lié à l'introduction des enveloppes MERRI, nous avons pu noter une différence entre les centres de lutte contre le cancer et certains établissements spécialisés en cancérologie, pour lesquels le développement de la recherche clinique constitue un argument pour justifier de leur existence à côté des CHU, et, précisément, les CHU qui n'ont pas besoin de cette activité pour affirmer leur position d'acteur majeur du système de santé et qui, de surcroît, disposent généralement d'unités labellisées de recherche fondamentale. Les établissements qui sont allés le plus loin dans cette structuration semblent être ceux qui ont réussi à mutualiser suffisamment de ressources pour créer des unités spécialisées, disposant d'un (médecin) coordonnateur et d'un « pool » d'ARC. Ces unités fournissent un soutien important aux médecins, mais ce soutien est conditionné à leur participation effective à la recherche clinique ; en outre, ces unités sont en mesure de structurer le choix des protocoles de recherche auxquels prendre part, en espérant ainsi accroître la visibilité de cette activité à l'extérieur et rationaliser les efforts.

Ces cas mis à part, la recherche clinique se développe, dans la majorité des cas, via l'engagement individuel de praticiens qui dépendent des relations qu'ils ont pu nouer par ailleurs avec leurs partenaires de soin et les structures publiques et privées de promotion d'essais. Leurs motivations sont alors de plusieurs ordres. Par souci de clarté, nous les listerons, mais nous tenons à préciser qu'elles ne s'excluent pas les unes les autres (le plus souvent, un même médecin en évoque plusieurs) et qu'elles ne sont pas hiérarchisées en fonction d'un quelconque ordre d'importance pour les médecins.

Une petite partie de ces médecins, parmi les plus actifs, dispose d'un capital scientifique et social suffisant pour se retrouver à la tête d'essais d'envergure nationale ou internationale, permettant de faire évoluer significativement les connaissances et d'espérer des publications prestigieuses. Dans ce cas, la recherche clinique peut représenter une alternative crédible à l'engagement dans la recherche fondamentale. La participation à la recherche clinique est aussi vue comme une ressource pour améliorer les conditions d'exercice de son activité. C'est d'abord un moyen d'acquérir une réputation d'expertise sur certains cancers, au plan régional, national ou international. Ceci représente une ressource supplémentaire (et certainement pas exclusive ou première) pour se voir confier des patients ou pour attirer des internes en médecine dans son service. De même, la recherche clinique peut permettre d'obtenir quelques moyens matériels supplémentaires.

D'autres motivations sont étroitement articulées avec l'activité de soin ; la recherche clinique est conçue comme une offre de soin supplémentaire proposée au patient, susceptible d'améliorer sa prise en charge [1] : quand un espoir est placé dans le traitement en cours d'évaluation et/ou en situation d'échec thérapeutique [6] et/ou parce que les exigences de suivi des patients dans le cadre d'un essai sont perçues comme améliorant leurs chances de survie. Enfin, un certain nombre de médecins ont déclaré qu'ils participaient à la recherche clinique par devoir ou par altruisme. Pour eux, participer aux progrès de la science fait partie des missions d'un médecin, *a fortiori* d'un médecin spécialisé en cancérologie. En conséquence, ces médecins soulignent que leur participation aux essais n'est pas toujours conditionnée à la possibilité d'une rétribution ultérieure, tant symbolique que matérielle.
Ces différents éléments expliquent pourquoi on trouve beaucoup de médecins de CHU et de CLCC parmi les médecins qui incluent le plus de patients dans les essais : 1) cela fait explicitement partie de leurs missions ; 2) ils ont davantage de moyens mis à leur disposition pour le faire que leurs homologues des structures généralistes ; 3) leur position leur permet d'espérer plus sûrement en tirer un bénéfice à titre individuel, en ayant plus de chances d'être investigateur principal ou du moins d'atteindre un niveau d'inclusions qui leur assurera une bonne place dans les publications.

Configuration particulière des essais thérapeutiques et inclusion
Mais, plus que la recherche clinique en général, c'est le design particulier de chaque essai qui motive ou non les médecins à y participer, selon que ledit essai soit considéré comme une aide ou non à la prise en charge du patient et/ou comme une ressource au regard des autres attentes que nous avons listées. En effet, bien que la réussite d'un essai dépende de sa capacité à intégrer des praticiens ayant une forte orientation en recherche clinique, parce qu'ils ont de fortes attentes liées à cette activité et parce qu'ils ont réussi à développer des ressources cognitives, sociales (notamment réseaux de pairs) et matérielles pour participer régulièrement aux essais, cela ne suffit pas : l'engagement des médecins est également très largement dépendant des caractéristiques particulières des essais. C'est-à-dire que la capacité d'inclusion d'un médecin et sa motivation à le faire ne sont pas acquises une fois pour toutes. Certes, à quelques rares exceptions près, les investigateurs qui ont inclus le plus de patients dans les essais étudiés sont des investigateurs qui ont déjà beaucoup publié ; mais, à l'inverse, des investigateurs qui ont une activité régulière en recherche clinique n'ont pas tous beaucoup inclus dans les essais considérés.
D'une part, certains médecins acceptent d'être investigateurs pour « faire plaisir » à un collègue, mais sans être réellement convaincus par la portée de l'essai ; leur effort sera alors limité.
D'autre part, les médecins prennent parfois conscience après coup, au cours même de son déroulement, de la difficulté à inclure dans un essai. Un essai a beau poser *a priori* une question pertinente, reposer sur un design cohérent et être porté par un médecin réputé, la difficulté apparaît en pratique, dans l'action. Un type de problème qui peut se révéler après le démarrage de l'essai est bien évidemment un taux important de refus des patients. Mais, dans les faits, la majorité des médecins estime que le recueil du consentement éclairé ne constitue pas le principal frein à l'inclusion. En tout état de cause, même parmi les médecins qui estiment que le recueil du consentement éclairé n'est pas aisé, les refus de patients pour les trois essais considérés ont été marginaux.
La plupart des difficultés semblent liées au fait que les médecins se rendent compte dans l'action que tel essai bouleverse de façon drastique l'organisation habituelle des soins. Ainsi, dans l'essai « prostate », de très nombreux centres ont très peu inclus, du fait de leur incapacité à s'assurer de la collaboration des urologues, qui était essentielle. La plupart des investigateurs qui ont beaucoup inclus entretenaient, avant même l'essai, de bonnes relations

avec les urologues et/ou les urologues leur ont confié des patients qu'ils n'auraient de toute façon pas opérés. Les centres qui ont peu inclus n'entretenaient généralement pas de bonnes relations avec les urologues et n'ont pas pu dépasser ce handicap au cours de l'essai.
Dans une perspective similaire, la principale difficulté rencontrée par le protocole « poumon » a résidé dans le fait que les médecins, face à des patients « concrets », ne les incluaient pas nécessairement car ils craignaient de leur faire perdre des chances par rapport au traitement habituel selon le bras tiré au sort ou, au contraire, craignaient que certains patients ne supportent pas un traitement perçu comme trop agressif. Comme dans d'autres essais [3], ils ont donc trié les patients avec des critères plus drastiques mais aussi plus subjectifs que ceux prévus par le protocole que, par ailleurs, ils continuaient d'approuver.
Ainsi, et c'est le paradoxe de la recherche clinique, la réussite des essais repose sur leur capacité à ne pas trop modifier l'organisation « routinière » locale des soins et sur leur capacité à tester un traitement considéré comme une alternative de soin prometteuse, avant même la tenue de l'essai.

Conclusion

Les résultats obtenus dans cette enquête montrent que, malgré quelques évolutions notables, comme le financement public de postes d'ARC, la recherche clinique académique peine à se développer en raison d'incitations faibles et d'un cadre institutionnel encore trop peu propice à son expansion. En l'état actuel des choses, les médecins considèrent que la recherche clinique est une activité coûteuse, et particulièrement en temps, et que les bénéfices (pas seulement matériels) qu'ils peuvent en tirer sont hypothétiques et à trop longue échéance. Mais il serait faux de réduire la faible participation des médecins à un conflit entre un *ethos* clinicien et un *ethos* de chercheur [7]. De même, notre étude confirme d'autres études qui relativisaient le poids du refus des patients dans le développement jugé trop faible de la recherche clinique [8-10].
Malgré ce cadre très contraignant, la recherche clinique trouve son chemin. Les institutions médicales parviennent à s'impliquer dans la recherche clinique mais selon des modes d'investissement et d'organisation très différents selon les territoires étudiés.
L'éclatement local que l'on relève dans l'organisation et l'investissement des médecins dans la recherche clinique obéit finalement à trois grands mécanismes. L'investissement des médecins dans la recherche publique dépend 1) des valeurs individuelles des médecins ; 2) des collaborations pré-existantes locales entre les médecins de spécialités différentes et, enfin, 3) de la compatibilité du protocole de l'essai avec les parcours de soins « ordinaires » locaux.

Références bibliographiques

1. Joffe S, Weeks JC. Views of American Oncologists About the Purposes of Clinical Trials. *J Natl Cancer Inst* 2002, 94, 1847-1853.
2. Brawley OW. The Study of Accrual to Clinical Trials: Can We Learn From Studying Who Enters Our Studies? *J Clin Oncol* 2004, 22, 2039-2040.
3. Castel P, Négrier S, Boissel JP. Why don't cancer patients enter clinical trials. A review", *European Journal of Cancer* 2006, 42, 1744-1748.
4. Castel P, Dalgalarrondo S. *Freins et moteurs à la participation des cliniciens et à l'inclusion des patients dans les essais cliniques multicentriques*. Plateforme d'Aide à la Recherche Clinique en Cancérologie, Lyon.
5. Commission d'Orientation sur le Cancer. *Rapport remis au Ministre de la Santé*. Direction Générale de la Santé, Paris, 2003.
6. Baszanger I. Entre traitement de la dernière chance et palliatif pur : les frontières invisibles des innovations thérapeutiques. *Sciences sociales et santé* 2000, 18, 67-94.

7. Taylor KM. Integrating conflicting professional roles – physician participation in randomized clinical trials. *Soc Sci Med* 1992, 35, 217-224.
8. Ellis PM, Butow PN, Tattersall MH et al. Randomized clinical trials in oncology: understanding and attitudes predict willingness to participate. *J Clin Oncol* 2001, 19, 3554-3561.
9. Ellis PM, Butow PN, Tattersall MH. Informing breast cancer patients about clinical trials: a randomized clinical trial of an educational booklet. *Ann Oncol* 2002, 13, 1414-1423.
10. Meropol NJ, Weinfurt KP, Burnett CB et al. Perceptions of patients and physicians regarding phase I cancer clinical trials: implications for physician-patient communication. *J Clin Oncol* 2003, 21, 2589-2596.