

RAPPORT DU CONSEIL D'ETAT AU GRAND CONSEIL

sur le postulat Jacques-André Haury et consorts demandant au Conseil d'Etat un rapport sur les mesures que prend l'Université pour garantir l'objectivité scientifique dans la recherche médicale et dans l'enseignement

Rappel du postulat

Lors de la séance du Grand Conseil du 10 janvier 2006, M. le Député Jacques-André Haury a déposé le postulat suivant :

Depuis une ou deux décennies, l'Université a été chargée d'établir des partenariats avec l'économie privée pour le développement de la recherche. Notre Université y a beaucoup gagné, parvenant, grâce à ces apports privés, à développer de nombreux projets de recherche qui lui permettent de figurer en position très favorable au palmarès international. C'est vrai, tout particulièrement, dans le domaine de la médecine, et je tiens, pour commencer, à saluer le haut niveau auquel est parvenu notre CHUV grâce aux multiples partenariats établis avec l'industrie privée.

Mais l'industrie pharmaceutique, à bon droit, entend retirer un profit légitime des investissements souvent considérables qu'elle engage dans ce partenariat. Il est donc naturel qu'elle contribue à exercer une influence visant à accroître la prescription des médicaments au sein de la population.

De fait, on constate une augmentation assez régulière des médicaments consommés dans notre société. Cela tient, dans une large mesure, à ce qu'on nomme "la médicalisation des facteurs de risque ". Dans l'intention, parfaitement louable, de prévenir un certain nombre de maladies et de complications, la médecine définit de façon toujours croissante des situations considérées comme risquées pour la santé et recommande des prescriptions médicamenteuses pour les combattre. Cette évolution se trouve en parfaite adéquation avec un espoir de la société : celui du risque zéro en matière de santé comme en toute autre matière.

Mais cette évolution a deux conséquences :

- d'une part, des coûts directs dont on est en droit de se demander s'ils sont proportionnés aux avantages retirés en terme de prévention*
- d'autre part, des effets secondaires qui, parfois, peuvent être plus défavorables que le risque potentiellement écarté.*

La littérature internationale spécialisée récente fournit de quoi nourrir nos inquiétudes. On peut en prendre deux exemples :

Dans le British Medical Journal du 10 septembre 2005, on découvre une étude saisissante. Si l'on applique à la Norvège - pays connu pour avoir l'une des plus longues espérances de vie - les critères (Guidelines) européens de risque de maladie cardiovasculaire, on constate que 9 hommes sur 10, dès 50 ans, sont considérés "à haut risque cardiovasculaire" et pas un seul, dès 40 ans, comme "à bas risque".

D'autres publications, comme Nature du 20 octobre 2005, font état de liens étroits entretenus avec l'industrie pharmaceutique par une partie des experts internationaux qui contribuent à établir ces "guidelines".

Nous affirmons, sans aucune complaisance, que l'industrie pharmaceutique joue un rôle déterminant et irremplaçable dans le développement des connaissances médicales et qu'elle permet de disposer de moyens thérapeutiques infiniment précieux, qui transforment radicalement le pronostic de nombreuses maladies récemment encore incurables. Il est parfaitement légitime que l'industrie cherche à y trouver son intérêt commercial. On ne peut pas attendre d'elle qu'elle finance en plus des études qui tendraient à démontrer que certaines prescriptions médicamenteuses sont inappropriées.

Ce rôle d'objectivité, de toute évidence, appartient à l'Université. C'est elle qui, institution de droit public, a pour tâche d'assurer un développement des connaissances libéré des éventuels effets déformants qu'un partenariat avec l'industrie privée peut engendrer. C'est elle qui, régulièrement, doit s'employer à contester et à vérifier le bien-fondé des diverses

directives et "guidelines" élaborées par les collègues d'experts internationaux.

Les préoccupations que nous exprimons ici sont, de plus en plus, chez nous, celles du corps médical et celles des patients. Elles doivent être celles des autorités politiques qui assument un large part du financement de la santé.

Nous demandons que l'Université, et tout particulièrement sa Faculté de Biologie et médecine, établisse à l'intention du Conseil d'Etat et de notre parlement, un rapport sur les moyens qu'elle engage à rechercher cette objectivité scientifique. Vérifie-t-elle que les recherches indépendantes de l'industrie sont en nombre suffisant ? Vérifie-t-elle que les doctorants peuvent accéder à des travaux de thèses sans sponsoring privé ? Quelle est la part du financement de la recherche provenant de sources indépendantes ?

Cette question déborde aussi sur l'enseignement. Depuis une vingtaine d'années, des notions économiques ont été intégrées dans tous les cours. Le prix d'un examen est constamment évoqué lorsqu'on parle de moyens diagnostiques. Mais la iatrogénie médicamenteuse, c'est-à-dire l'effet potentiellement nuisible d'un médicament ou, surtout, de la combinaison de plusieurs médicaments, a-t-elle, dans l'enseignement pré- et postgradué, la place qu'elle mérite ? Les "directives thérapeutiques" sont-elles enseignées comme parole d'évangile ou sont-elles exposées à l'esprit critique des médecins et futurs médecins ?

Je n'ai pas de réponse à ces questions. Il est possible que l'Université accomplisse ses missions dans l'esprit d'objectivité que nous souhaitons. Mais il nous paraît appartenir aux tâches de ce parlement de demander à l'Université quelles réponses elle apporte à notre préoccupation. C'est l'objet du présent postulat.

1 RÉSUMÉ

Dans son postulat, M. le Député Jacques-André Haury s'enquiert des mesures que prend l'Université pour garantir l'objectivité scientifique dans la recherche médicale et l'enseignement. Il s'inquiète en particulier des intérêts potentiellement divergents que peuvent avoir la communauté académique et l'industrie en termes de santé publique et individuelle. Ces questions sont d'autant plus pertinentes que, depuis plusieurs années, les autorités politiques encouragent le partenariat entre les Hautes écoles et le monde économique pour développer l'innovation. Les universités et les sociétés professionnelles nationales et internationales ont identifié ces risques depuis de nombreuses années. Elles ont pris des mesures qu'elles réactualisent régulièrement, en fonction de l'évolution de l'environnement socio-économique et technologique ainsi que des besoins de la santé. En Suisse, ces règles sont soit conformes, soit plus sévères que celles appliquées dans d'autres pays. A l'UNIL et dans les autres universités suisses, les mesures se déclinent en six axes principaux :

1. l'évaluation permanente du risque de biais d'interprétation
2. le respect des règles d'éthique
3. le respect de la qualité scientifique
4. le respect de l'intégrité scientifique
5. le respect de la propriété intellectuelle
6. la formation prégraduée et postgraduée dans les domaines décrits ci-dessus

Le présent rapport développe, à titre d'exemple, le conflit d'intérêt évoqué par M. le Député Haury - à savoir la prévention des maladies cardiovasculaires - afin de définir le problème et son étendue et précise les mesures de contrôle appliquées dans le cadre hospitalo-universitaire lausannois. En revanche, la question du contrôle du risque de surmédicalisation, également évoquée par le postulat, n'est pas traitée du fait qu'elle dépasse largement la mission d'enseignement et de recherche dévolue à l'Université.

2 LES CINQ QUESTIONS EN BREF

Question 1 :

L'Université vérifie-t-elle que les recherches indépendantes de l'industrie sont en nombre suffisant ?

Réponse :

Il n'existe pas d'indicateur identifiant un rapport idéal entre soutien industriel et soutien institutionnel ou par des fonds expertisés (par exemple le Fonds National suisse de la Recherche Scientifique - FNSRS) pour la qualité de la recherche. A la Faculté de biologie et de médecine (FBM), les ressources industrielles ne représentent pas plus de 16% du montant global utilisé pour l'enseignement et la recherche (env. CHF 150 Mios - UNIL plus env. CHF 70 Mios - fonds externes). Parallèlement, la FBM est l'institution de sciences de la vie qui draine la plus grande proportion des subsides du Fonds National de toutes les institutions suisses depuis deux ans. L'attribution de subsides du Fonds National représente un indicateur de qualité et de dynamisme de la recherche. Elle atteste donc la valeur intrinsèque du travail effectué sur la place (voir section "Proportion des fonds industriels pour la recherche", question 1).

Question 2 :

L'Université vérifie-t-elle que les doctorants peuvent accéder à des thèses sans sponsoring privé ?

Réponse :

L'absence d'indicateur concernant le rapport entre le type de financement et la qualité de la recherche est évoquée ci-dessus. En complément, il est utile de rappeler que les travaux de thèses ne sont plus requis pour l'obtention du titre de spécialiste pour les jeunes médecins, qui ont le plus de chance d'être confrontés au sponsoring industriel. La question ne se pose donc pratiquement plus. En revanche, les thèses effectuées par les biologistes de la FBM ne sont pratiquement jamais soutenues par des fonds industriels, mais par l'institution ou par le Fonds National (voir section "Proportion des fonds industriels pour la recherche", question 2).

Question 3 :

Quelle est la part de la recherche provenant de sources indépendantes ?

Réponse :

Voir réponse à la question 1 (voir section "Proportion des fonds industriels pour la recherche").

Question 4 :

Est-ce que l'enseignement concernant les risques d'effets délétères liés aux médicaments a la place qu'il mérite ?

Réponse :

L'enseignement de la thérapeutique médicale et de la pharmacologie est fortement ancré dans le vieil adage *primum non nocere* de la profession. De plus, depuis plusieurs années, des nouveaux enseignements de méthodologie expérimentale ont été introduits pour aiguïser l'analyse critique de la littérature médicale, en particulier sur les nouveaux médicaments, par les étudiants et les jeunes médecins. Cet aspect spécifique est encore renforcé par la réforme actuelle des études de médecine, qui prolonge l'effort dans la méthodologie statistique permettant d'apprécier les effets de traitements sur des populations (voir section "Mesures de protection").

Question 5 :

Les directives thérapeutiques sont-elles enseignées comme parole d'Évangile ?

Réponse :

Certainement pas. Toute la démarche de qualité actuelle, appelée "médecine basée sur l'évidence", vise à s'éloigner des dogmes en ré-analysant constamment les armes thérapeutiques en fonction de l'évolution de ces dernières, des maladies, du type de population-cible et sur la base de résultats objectifs d'études comparatives contrôlées (voir section "Mesures de protection").

3 CADRE DU POSTULAT

Le Conseil d'Etat salue l'intérêt que porte le Grand Conseil, au travers du postulat de M. le Député Haury, à la recherche biomédicale effectuée en partenariat entre les institutions académiques et l'industrie pharmaceutique. Bien qu'en médecine les intérêts de la communauté et de l'industrie soient en principe convergents – c'est-à-dire une meilleure santé somatique et psychique pour l'individu et la communauté –, ils ne sont pas toujours réciproques. L'exemple choisi par M. le Député Haury pour illustrer les possibles divergences est tout à fait parlant. Les lignes qui suivent développent cet exemple pour mieux définir le problème et sa dynamique, et préciser les mesures de protection appliquées à Lausanne et dans d'autres institutions hospitalo-universitaires en Suisse et à l'étranger.

1Telle que définie par l'Organisation mondiale de la santé (OMS)

Toutefois, ce rapport reste dans le cadre strict du cahier des charges de recherche et d'enseignement de l'Université, et ne s'étend pas au risque possible de surmédicalisation, laquelle pourrait être encouragée par les producteurs de médicaments. Le contrôle de ce risque dépasse largement le cadre de la Faculté, du CHUV et de l'Université et implique de multiples partenaires à la fois sur le terrain et au niveau des autorités, tant en Suisse qu'à l'étranger.

3.1 Un exemple médical

Dans l'exemple de M. le Député Haury, il apparaît que le risque d'accidents cardio-vasculaires, par exemple d'infarctus du myocarde ou d'attaque cérébrale, augmente de façon progressive chez les individus âgés de plus de 50 ans, voire même dès l'âge de 40 ans. Pris à la lettre, cela pourrait signifier que tous les individus de plus de 50 ans, voire même ceux de plus de 40 ans, devraient être mis au bénéfice de mesures particulières permettant de prévenir ces maladies. Cela signifie aussi que ces maladies représentent un marché important pour les fournisseurs de médicaments, que ce soit pour des mesures préventives ou pour des traitements.

Au-delà du risque de mort, les maladies cardiovasculaires peuvent être très invalidantes et affectent la collectivité sur les plans psychosocial et économique. Dès lors, il est pertinent d'identifier les facteurs de risques et la manière d'agir sur ces

derniers. C'est l'une des missions de recherche menées dans des domaines de la médecine sociale et communautaire, en association avec les branches spécifiques s'intéressant aux maladies cardiovasculaires (artériosclérose et hypertension), au métabolisme (diabète et obésité), aux complications neurologiques (attaques cérébrales et maladies dégénératives d'origine vasculaire) et à la pharmacologie (développement de médicaments), pour citer les principales.

Les facteurs risqués sont multiples, les plus connus étant le sédentarisme, l'obésité, l'hypertension artérielle et le diabète. A ces états extraordinairement communs s'ajoutent une multitude de facteurs aggravants, qui incluent la nutrition, les stress de nature diverse et les prédispositions génétiques. Les facteurs de risques sont donc subtils, et leur stratification est essentielle pour cibler l'intervention sur les bonnes personnes – surtout lorsqu'il s'agit de médicaments – et non pas de façon générale sur toute la population.

3.2 Pour quelle prévention ?

Le sédentarisme, l'obésité, l'hypertension artérielle et parfois le diabète peuvent être souvent contrés par une augmentation de l'activité physique, associée à une alimentation équilibrée, y compris en sel. De leur côté, les alternatives médicamenteuses incluent, entre autre, l'aspirine à faible dose, les médicaments diminuant le cholestérol dans le sang (hypo-cholestérolémiants) et les anti-hypertenseurs. De plus, on pourrait encore considérer des interventions indirectes telles que la modification des aliments, dans le but d'y soustraire leur contenu naturel en graisse et en hydrate de carbone (sucres).

A la question de la meilleure prévention s'ajoute celle de son périmètre (certains individus sont plus sujets à risque que d'autres), de sa faisabilité et des risques qu'elle pourrait faire courir à l'ensemble d'une population, dont seule une fraction est vraiment concernée. Encourager l'activité physique pour tous est approprié du point de vue de la prévention. En revanche, sa faisabilité tient de la gageure sans investissement majeur pour une modification drastique des habitudes de vie, y compris dans l'environnement professionnel. A l'opposé, suggérer la prise quotidienne d'aspirine et d'hypocholestérolémiant pour tous est une hérésie, parce que seulement une fraction des individus en bénéficierait, alors que l'entier serait soumis aux risques d'effets secondaires, en particulier d'ulcère et de saignements de l'estomac.

La dichotomie est claire. A un extrême, un changement des habitudes sociales nécessite une volonté et des investissements de la communauté, dont le rendement ne sera perçu que très indirectement et à long terme. A l'autre extrême, une intervention médicamenteuse qui sert directement le producteur et un nombre limité de patients, mais peut comporter des effets collatéraux délétères pouvant passer inaperçus s'ils ne sont pas continuellement mesurés. Le cas extrême est illustré par le "Docteur Knock" de Jules Romains, qui avait réussi à médicaliser tous les habitants d'un village, auparavant considérés en bonne santé, en abusant du risque de maladie et de la crédulité de la population.

4 L'INTERSECTION DES INTÉRÊTS

L'intervention optimale se situe à l'intersection des deux périmètres décrits ci-dessus, le problème étant de redéfinir constamment cette intersection en fonction de l'évolution de la population et de son contexte socio-économique. L'identification des maladies existantes et des maladies émergentes, de leur gravité, et des groupes d'individus concernés, nécessite une vigilance constante assurée par la recherche effectuée dans des institutions publiques, et assurée par la politique de la santé. Parallèlement, la production de médicaments et la majeure partie du développement de nouvelles molécules sont assurées par l'industrie.

Par souci d'amélioration, et par les défis incessants liés aux épidémies (fièvre aphteuse, SRAS, grippe aviaire), aux mouvements des populations (tuberculose) et aux maladies dégénératives (cancers, maladie d'Alzheimer) relatives au vieillissement, la santé est en perpétuelle quête de nouvelles interventions thérapeutiques. Pour faire face, l'industrie développe des connaissances et des moyens toujours plus sophistiqués, souvent en collaboration avec les chercheuses et chercheurs universitaires, pour proposer des nouveaux produits. La mise au point d'un nouveau médicament a un coût. Typiquement, un nouvel antibiotique est le produit de 10 à 15 ans de développement, au cours desquels plusieurs milliers de molécules prototypes ont été purifiées et évaluées. L'investissement est gigantesque et doit aussi être remboursé, si la société occidentale envisage de garder son niveau de confort sanitaire actuel.

On comprend les conflits d'intérêts poussant l'une ou l'autre des parties à tirer l'intersection dans des directions opposées. L'institution pourrait s'opposer à l'utilisation d'un médicament ou d'un vaccin à cause de son coût et/ou de sa possible inefficacité. Une telle décision devrait être fondée sur des données scientifiques implacables, pour éviter de priver les patients d'un produit qui aurait pu leur être utile. Dans les pays occidentaux, cette décision difficile est toujours fondée sur des recommandations de sociétés médicales internationales, et toujours sur la base d'études indépendantes de l'industrie.

A l'opposé, l'industrie pourrait pousser l'utilisation d'une molécule au-delà de son indication optimale, accroissant ses bénéfices mais mettant cette même population au risque d'effets secondaires en plus de dépenses inutiles. Le producteur doit bien mesurer ce risque avant de promouvoir la sur-utilisation, car l'identification d'effets indésirables peut être contre-productive pour la molécule. Il y a donc une rétro-régulation à l'excès. Dans les faits, la promotion d'une nouvelle

molécule tend plus à remplacer une molécule existante qu'à inventer des nouvelles indications thérapeutiques.

De façon historique, les sociétés médicales se sont toujours méfiées de ces déviations. De plus, depuis un peu plus de 20 ans, elles effectuent des études de qualité permettant d'établir l'adéquation ou non de certaines interventions dans des maladies précises. Cette démarche répond au nom de "médecine basée sur l'évidence" (ou "evidence-based medicine" en anglais), et ses fondements sont évoqués plus loin.

5 LES MESURES DE PROTECTION

Le développement d'un nouveau médicament repose d'une part sur un nouveau besoin de la santé, et d'autre part sur de la prestation d'un producteur qui répond à cette demande. Après des années de recherche en laboratoire, le médicament atteint la phase de recherche clinique, durant laquelle il est évalué de façon conjointe entre la médecine humaine et l'industrie. Cette étape est critique. En déterminant l'efficacité et l'innocuité du nouveau produit, elle définit aussi ses perspectives de commercialisation.

Le facteur limitant devient alors l'accès au patient, et l'institution hospitalière et l'industrie doivent collaborer. Reste à assurer l'impartialité de l'un face aux intérêts de l'autre. Depuis le simple (et légitime) besoin d'une nouvelle molécule contre une maladie donnée, à l'intérêt porté au soutien financier du partenaire industriel – permettant d'engager des forces de recherche supplémentaires – les possibilités de biais sont multiples. Il est donc vital, pour la crédibilité des scientifiques et de l'institution, d'établir des garde-fous. A Lausanne et ailleurs ces derniers comprennent :

1. l'évaluation permanente du risque de biais d'interprétation,
2. le respect des règles d'éthique,
3. le respect de la qualité scientifique,
4. le respect de l'intégrité scientifique,
5. le respect de la propriété intellectuelle,
6. la formation prégraduée et postgraduée dans les domaines décrits ci-dessus.

Les mesures prises dans ces différents domaines sont décrites ci-dessous.

5.1 Evaluation permanente du risque de biais d'interprétation dans les études sponsorisées par l'industrie

Dans les années 80, le sénateur Bayh-Dohle des Etats-Unis faisait passer une initiative favorisant le partenariat entre les institutions académiques et l'industrie pour la recherche médicale ². En conséquence, la proportion des études faites en partenariat a doublé entre 1980 et 2000, passant de 32% à 61%, respectivement. En Suisse, le partenariat entre hautes écoles et industrie est considéré de bon augure, et est stimulé par des programmes tels que ceux proposés par l'agence pour la promotion de l'innovation (<http://www.bbt.admin.ch/kti/aufgaben/f/>). Comme ce partenariat implique souvent une participation financière de l'industrie, les risques de dérapages en relation avec des conflits d'intérêts doivent être contenus. Sur le plan scientifique, ces risques peuvent s'étendre de la rétention de publication en cas de résultats négatifs, à la manipulation des données pour améliorer l'image du produit.

Cette même étude ainsi que d'autres analyses rétrospectives ont comparé les résultats d'études financées par l'industrie à ceux d'études soutenues par l'argent public. Elles ont montré que les études financées par l'industrie avaient une tendance modérée, mais statistiquement significative, à favoriser le produit. La tendance n'était pas due à de la tricherie dans l'interprétation des résultats, mais plutôt à des biais de protocoles, par exemple en comparant l'activité du nouveau produit à un produit sub-optimal existant sur le marché, ou en tirant des conclusions fermes de résultats discutables sur le plan de la méthodologie statistique.

² Beckelmann JE et al. Scope and Impact of Financial Conflicts of interest in Biomedical Research, a Systematic Review. The Journal of American Medical Association 2003 ; 289 :454-465.

Les mesures lausannoises: deux moyens existent actuellement pour parer ce type de déviation. Le premier est l'étude objective des résultats existants et à venir. Une organisation internationale à but non lucratif a été créée dans les années 80, dont les buts sont d'analyser la littérature existante pour déceler les erreurs potentielles, et de fournir des études non biaisées sur les interventions thérapeutiques. Cette organisation répond au nom de "Cochrane", du nom d'un célèbre épidémiologiste anglais (Archie Cochrane) (<http://www.cochrane.org>), et englobe un très grand nombre d'institutions au niveau mondial, y compris l'équipe du Département universitaire de médecine sociale et communautaire (Prof. F. Paccaud et Prof. B. Burnand). C'est sur cette base que Lausanne est devenue très active dans le domaine de la médecine basée sur l'évidence, et dans son enseignement (voir plus bas). La médecine basée sur l'évidence s'oppose aux "opinions d'experts", qui relèvent de l'expérience professionnelle personnelle et sont parfois sujettes à caution sur les plans épidémiologique et de santé publique.

L'autre action indispensable à assurer la qualité des études avec l'industrie est le contrôle de tous les protocoles par un groupe extérieur, expert dans le domaine de la méthodologie et de l'analyse statistique. Un corollaire de cette mesure est la supervision de tous les contrats passés pour ce type d'étude par le service légal de l'institution, avec la mission de régler les

possibles conflits d'intérêts, le respect de la propriété de la personnalité et de la propriété intellectuelle, l'éthique et le cadre légal de l'institution et du Canton. Cette démarche est pratiquement entièrement couverte par une série de mesures prises par la Faculté de biologie et de médecine, le CHUV et l'UNIL (cf. ci-dessous), la seule étape encore optionnelle étant la supervision du protocole par un groupe de méthodologistes, qui est actuellement fortement conseillée mais pas obligatoire.

5.2 Respect de l'éthique

Toutes les institutions européennes, américaines et probablement une grande majorité des institutions mondiales ont l'obligation de soumettre les protocoles d'études touchant l'homme à une ou plusieurs commissions d'éthique officielles. Ces mêmes institutions présentent également l'expérimentation faite sur des animaux vivants à des commissions spécialisées. Il s'agit là d'une pratique de longue date, qui est indispensable à la publication des résultats dans des revues scientifiques internationales – comme c'est le cas pour toutes les recherches qui se font à la Faculté et au CHUV. Cette pratique est également indispensable pour la soumission de projets au Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique. En l'absence d'une telle démarche, la publication des résultats est tout simplement refusée par les éditeurs de revues internationales.

Les mesures lausannoises: la Commission d'Éthique de la Recherche Clinique (<http://www.unil.ch/fbm/page22361.html>) est coordonnée avec les commissions d'éthique au niveau national. Elle voit tous les protocoles d'études cliniques et se prononce à leur sujet sur le plan éthique, et souvent sur leur validité méthodologique. La Commission d'éthique effectue un travail d'évaluation de fond, de tri et de conseil aux chercheuses et chercheurs, et peut bloquer une étude si elle ne répond pas aux critères d'éthique et de qualité conformes à ceux qui sont acceptés au niveau national et international. La Commission d'Éthique de la Recherche Clinique joue aussi le rôle de contrôle de la validité scientifique des projets. Un projet qui ne serait pas scientifiquement fondé ne pourrait pas apporter des connaissances généralisables utiles et il ne serait donc pas acceptable éthiquement d'exposer des patients au moindre risque pour ce projet inutile.

Dans ce même esprit, il est important de rappeler que la Confédération vient de mettre en consultation le texte d'une **nouvelle loi fédérale relative à la recherche sur l'être humain**.

3A. La Commission d'éthique ne se prononce pas sur la pertinence du développement d'un nouveau médicament. En d'autres termes, elle ne se prononce pas sur le fait que le développement de tel nouveau médicament anti-cancéreux, potentiellement meilleur que le précédent, est indispensable à la société, mais seulement sur le respect des règles éthiques et scientifiques de l'évaluation de ce dernier.

B. L'industrie est généralement très au clair des règles de respect de l'éthique et de la méthodologie, qu'elle applique sans contestation dans les pays occidentaux. Ce sont des aspects indispensables à la qualité de son développement.

C. Il est indispensable que les nouveaux médicaments soient évalués dans des centres nationaux et internationaux de qualité. L'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité d'une nouvelle molécule vient en amont du marketing. Il est indispensable de connaître parfaitement le nouveau médicament pour ne pas être soumis à une information tendancieuse par la suite.

5.3 Respect de la qualité scientifique

La qualité est indispensable non seulement à la survie des chercheuses et chercheurs et de leur institution, mais aussi au développement d'un nouveau produit. En recherche biomédicale, les critères de qualité sont contrôlés à de multiples étapes. L'étape ultime est la critique du travail de recherche par les experts-relecteurs des journaux scientifiques. Ce sont eux qui déterminent si la méthodologie et le travail de recherche sont acceptables pour publication ou non. Ces relecteurs sont généralement des académiques d'autres institutions européennes ou américaines, eux-mêmes experts dans le domaine d'intérêt et souvent connus de la chercheuse ou du chercheur ayant soumis son travail. Les éditeurs assurent l'anonymat de leurs relecteurs, leur permettant d'émettre une critique dépourvue de pression personnelle.

Pour survivre, une revue scientifique de renom se doit de publier uniquement des articles de qualité irréprochable, dont la recherche a été évaluée par d'autres experts du domaine. De façon symétrique, le succès des chercheuses ou chercheurs dépend de leur capacité à publier dans ces mêmes journaux. Ces contrôles en cascade sont garants de la qualité scientifique depuis de très nombreuses décennies. Il est donc indispensable pour les chercheuses ou chercheurs (et pour l'industrie) d'obéir à des critères méthodologiques à toute épreuve dès le départ des investigations. En outre, comme les outils méthodologiques évoluent constamment, la qualité de la recherche nécessite un lien permanent entre les chercheuses et chercheurs cliniques et les instituts spécialisés, par exemple, en méthodologie et statistique. La qualité implique donc une évaluation multiple, débutant avant même l'expérience, au moment de l'établissement du protocole, et se terminant par le retour des experts internationaux à l'auteur, au moment de la soumission pour publication.

Les mesures lausannoises: En plus des mécanismes de contrôle de qualité au niveau de la publication des résultats, Lausanne a établi une très bonne infrastructure en méthodologie et logistique, assurée par le Département universitaire de médecine sociale et communautaire et plus particulièrement par le Centre d'Epidémiologie Clinique (CEPIC, actuellement dirigé par le prof. B. Burnand (voir <http://www.chuv.ch/ceplic/>)). Le CEPIC offre chaque année des séries de cours pour la formation des médecins assistants qui débutent en recherche clinique et un *Certificat en méthodes de recherche clinique - Epidémiologie clinique et biostatistiques*. Ces enseignements et cette aide ont pour but que la planification des études

cliniques et l'analyse de leurs résultats soient réalisées de la manière la plus scientifique et la plus objective possible. La Faculté et le CHUV sont d'ailleurs en train de travailler à la mise en place d'une Unité de Recherche Clinique (Clinical Trial Unit, CTU) qui permette de renforcer cet appui aux chercheurs cliniciens en centralisant l'organisation et la planification des études cliniques et en assurant une aide à l'analyse statistique des résultats et un contrôle de qualité. Un projet sera présenté cet automne au Fonds National dans le but de recevoir une aide financière pour le développement initial de ce projet.

Ce même département, en conjonction avec le service de pharmacologie clinique, assure l'enseignement de ces domaines aux niveaux prégradué et postgradué. La soumission des protocoles expérimentaux à cette infrastructure est pour l'instant conseillée, mais non obligatoire. Elle permet d'expertiser la méthodologie de l'étude avant sa conduite, et ainsi de renforcer la qualité scientifique et la signification des résultats. Une soumission obligatoire est envisagée, mais nécessitera encore des développements supplémentaires surtout en termes de logistique. Au niveau du laboratoire, lorsqu'une étude nécessite des mesures faites dans les locaux du CHUV, la qualité est assurée de longue date par le fait que tous les laboratoires sont accrédités selon les normes ISO.

Concernant les projets de recherche fondamentale, les Instituts de sciences de base de l'ex-faculté de médecine ont mis en place il y a plusieurs années un système d'analyse de la production scientifique qui tient compte non seulement du volume, mais aussi de la qualité de cette production scientifique pour l'attribution des ressources financières disponibles pour les activités de recherche. Ce système a été récemment étendu à l'ensemble de la Section des Sciences Fondamentales et sera étendu à l'ensemble de la FBM/CHUV avec la mise en place (en cours, en production dès 2008) du système ADIFAC d'évaluation des activités académiques. La meilleure garantie de la qualité scientifique des travaux de recherche est leur publication dans les revues scientifiques à comité de lecture. Le système mis en place encourage et récompense les chercheurs qui publient dans les meilleurs revues scientifiques et sanctionnent ceux qui ne peuvent pas produire des travaux scientifiques de qualité suffisante.

5.4 Respect de l'intégrité scientifique

Toutes les universités connaissent des mesures pour assurer l'intégrité de la recherche. Comme pour la qualité, ces mesures doivent être mises à jour de façon régulière, afin de s'adapter à l'évolution technologique en particulier dans le domaine de la communication. Par exemple, l'utilisation abusive des facilités informatiques, incluant principalement internet, a posé des problèmes nouveaux en matière de plagiat. Pour ce qui est des sciences de la vie et de la médecine, l'UNIL et sa Faculté de biologie et de médecine sont essentiellement conformes aux recommandations de l'Académie suisse des sciences médicales (ASSM) (<http://www.samw.ch>).

5.5 Respect de la propriété intellectuelle

Toutes les études faites en collaboration avec l'industrie font l'objet d'un contrat qui est relu et approuvé par le Service juridique du CHUV, lorsqu'il s'agit d'études faites avec des patients, ou le Service de transfert de technologies (PACTT) (<http://www.pactt.ch>) et la Direction de l'UNIL, lorsque le périmètre physique implique l'UNIL. Ces relectures suivent des règles strictes en termes de respect de la loi et des règlements internes, et en termes de signatures partagées avec les différents échelons hiérarchiques. En particulier, ces règles obéissent aux mêmes règles que celles établies dans d'autres universités et hôpitaux universitaires suisses, ainsi qu'à ceux qui se trouvent à l'étranger.

5.6 Formation prégraduée et postgraduée

Comme on le comprend, les institutions ont un souci constant de respecter l'éthique et la qualité indispensables au niveau de la science qu'elles veulent exercer. Comme le soulignent à la fois le postulat Haury et la littérature médicale, cette préoccupation doit être d'autant plus importante lorsque la recherche est faite en partenariat avec l'industrie. De plus, ces mesures ne peuvent pas rester ponctuelles. Au contraire, elles doivent évoluer constamment avec les nouveaux développements du monde économique.

Pour que ce partenariat fructifie, il est indispensable d'enseigner à la fois l'éthique et la méthodologie scientifique ainsi que les notions de propriété intellectuelle. Bien que les connaissances de base de ces domaines soient délivrées de longue date dans le curriculum des études de médecine, la prise de conscience des questions soulevées par le postulat Haury a entraîné un regain d'intérêt pour le développement de tels programmes depuis quelques années. Cette démarche n'est pas propre à l'Université de Lausanne mais a vu le jour également à Genève et dans les Facultés de médecine d'outre Sarine.

Les mesures lausannoises: Dans la réforme en cours du curriculum de médecine, le programme a été remanié de façon à inclure des cours de méthodologie et de statistiques, et des ateliers d'analyse de la qualité de la littérature scientifique. Ces cours sont déjà inclus dès les premières années propédeutiques, pour sensibiliser l'étudiant et lui inculquer très tôt l'esprit critique. De plus, un diplôme de formation continue et postgraduée de méthodologie et statistiques en investigation clinique a été mis sur pied depuis trois ans, sur l'initiative du Prof. B. Burnand en collaboration avec l'Université de Genève et des intervenants internationaux.

Dans le domaine de la pharmacologie par exemple, c'est-à-dire de la connaissance des médicaments, de leurs effets secondaires et des dangers liés à leur utilisation ou de leur utilisation abusive, la transmission de l' "esprit critique" est fortement ancrée dans l'enseignement dans la tradition instituée par les professeurs Georges Peters et Jacques Diezi qui ont fortement marqué ce domaine et qui ont participé à la formation de plusieurs des enseignants actuels dans ce domaine.

Par ailleurs, un cours de bioéthique a été récemment intégré au curriculum obligatoire des études de biologie, exposant les futurs biologistes aux répercussions éthiques de leur profession sur la société humaine et le monde en général. Enfin, le programme Anthropos de l'UNIL a pour but de réunir les protagonistes des sciences de la vie et des sciences humaines pour approcher ensemble la problématique large des interventions de l'homme également sur son environnement.

De son côté, le Bureau de transfert de technologie (PACTT) (<http://www.pactt.ch/>) organise régulièrement des séminaires postgradués pour sensibiliser la communauté médicale à la protection des données et au transfert technologique.

6 INTÉGRATION DANS LE PAYSAGE ACADÉMIQUE SUISSE

Le postulat de M. le Député Haury trouve une actualité supplémentaire dans la mouvance récente des propositions faites par le Secrétariat d'Etat à l'éducation et à la recherche (SER) au niveau national.

D'une part, l'objet de la votation du 21 mai 2006 porte sur des modifications des articles de la Constitution sur la formation. Dans l'article 64, cette proposition stipule formellement que :

1. La Confédération encourage la recherche scientifique et l'innovation.
2. Elle peut subordonner son soutien notamment à l'assurance de la qualité et à la mise en place de mesures de coordination.

Par le biais de l'agence pour la promotion de l'innovation, la Confédération soutient le partenariat avec le monde économique.

D'autre part, le Secrétariat d'Etat à l'éducation et à la recherche, conjointement au Fonds National de la Recherche Scientifique a mis en consultation une proposition visant à créer des unités d'investigations cliniques ou CTU (pour *Clinical Trial Units*) qui devraient assurer l'excellence de la recherche clinique, très fréquemment faite en collaboration avec l'industrie. L'objectif de ces unités sera d'assurer un service impartial garantissant l'excellence dans les domaines de la méthodologie et de l'analyse statistique, de la collection des données et de la prise en charge des patients et des échantillons dans le cadre d'études faites avec ces derniers.

La proposition prévoit également de coordonner les unités d'investigations cliniques au niveau national, pour homogénéiser la qualité au niveau Suisse, et réunir une masse critique de patients pour des études nécessitant un rassemblement des centres.

Le postulat Haury et les efforts décrits ci-dessus trouvent donc toutes leurs justifications dans ces deux contextes.

7 PROPORTION DES FONDS INDUSTRIELS POUR LA RECHERCHE

Deux questions supplémentaires du postulat Haury s'enquêtent premièrement de la proportion que représentent les fonds de recherche générés par l'industrie par rapport aux fonds expertisés, tels que ceux du FNS, des projets européens et de certaines bourses d'autres fondations, et deuxièmement sur l'adéquation ou non de ces montants dans le soutien à la recherche. Par exemple, un financement de doctorants fondé trop largement sur des fonds d'origine industrielle pourrait avoir l'effet pervers d'orienter les questions de recherche, voire de biaiser la qualité des résultats.

Pour rappel, l'enveloppe de base de la FBM attribuée par l'UNIL s'élève à env. CHF 150 mios par an. Les fonds supplémentaires générés par les chercheuses et les chercheurs s'ajoutent à cette enveloppe de base. La capacité de générer des fonds externes fait partie du cahier de charges des chercheuses et des chercheurs aînés.

Question 1:

La figure 1 présente les montants générés par les chercheuses et chercheurs de la Faculté de biologie et médecine pour la section des sciences cliniques (SSC, graphiques de gauche) et pour la section des sciences fondamentales (SSF, graphiques de droite) et l'évolution des montants dans le temps. Pour la SSC les données de 1999 à 2006 sont représentées. Pour la SSF, dont la composition a considérablement changé lors de la création de la Faculté de Biologie et Médecine, les données de 2004 à 2006 sont représentées (la comparaison avec les données antérieures n'aurait pas de sens). Les deux graphiques du haut montrent les montants annuels en valeurs absolues, et les deux graphiques du bas la proportion relative des montants reçus des organismes étatiques (fonds expertisés) d'une part et d'autres sources (fondations, donations, industrie) d'autre part. Pour 2004, les fonds extérieurs générés totalisent CHF 70,718 mios, et pour 2005 CHF 67,872 mios. Sur ces sommes, les intitulés "fonds tiers" correspondent aux fonds générés par l'industrie et les donations. Ces données correspondent à celles demandées par l'Office Fédéral de la Statistique (OFS) (les donations et les fonds de l'industrie ne sont pas distingués par l'OFS). Les intitulés "fonds tiers" représentent CHF 35'784 mios ou 59% des fonds externes en 2004, et CHF 33'495 mios ou 57% des fonds externes en 2005.

Tant les montants absolus que les proportions des fonds de sources étatiques et privées montrent une stabilité dans le temps au cours de ces dernières années. Une tendance à une augmentation du financement par les ressources étatiques est décelable dans les fonds attribués à la Section des Sciences fondamentales au cours de ces trois dernières années.

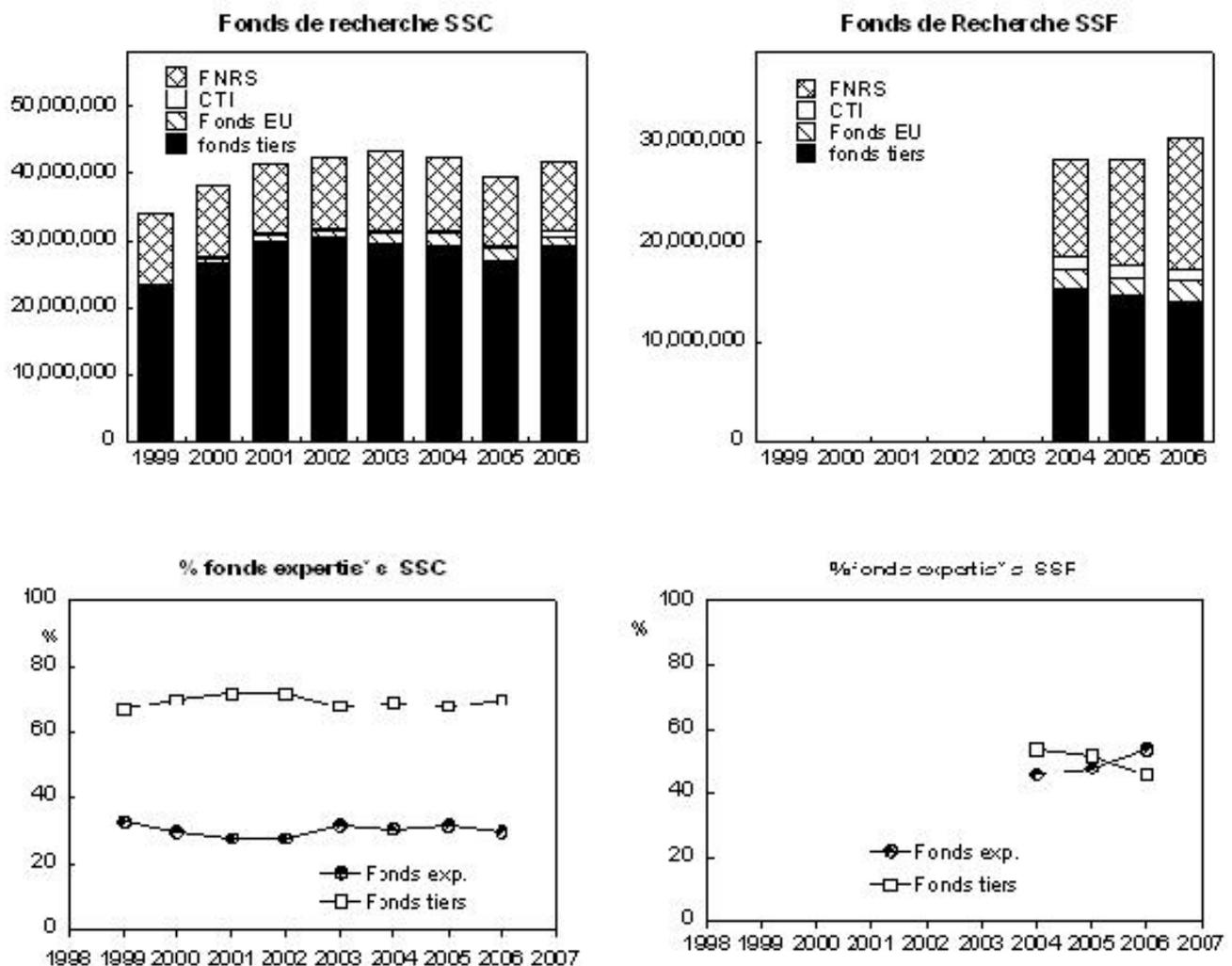
Le partenariat avec l'industrie représente donc une proportion non négligeable des apports externes de la FBM. Toutefois, lorsqu'ils sont incorporés au budget global de la Faculté, les fonds industriels (env. CHF 35 mios) ne représentent plus que 16% du montant global utilisé pour l'enseignement et à la recherche (env. CHF 150 mios - UNIL plus env. 70 mios - fonds externes).

Figure 1

Evolution dans le temps des montants reçus d'organismes externes à l'Université. SSF signifie "section des sciences fondamentales" et SSC "section des sciences cliniques". Les intitulés FNRS indiquent les montants levés au Fonds national, CTI aux programmes de promotion de l'innovation, UE aux programmes de recherche de l'Union Européenne, et "fonds tiers" aux fonds levés auprès de l'industrie, fondations et de donateurs qui attribuent leurs dons sans l'intervention d'experts externes.

Les deux graphiques du bas montrent l'évolution dans le temps de la proportion des fonds obtenus de la part d'organismes qui soumettent les requêtes à des experts externes (FNRS, CTI, fonds Européens) et des autres sources de financement ("fonds tiers").

Réponse du Conseil d'Etat



Question 2:

On ne peut répondre de façon formelle sur l'impact délétère ou non des fonds industriels sur la qualité de la recherche. En effet, il n'existe pas de règle d'or permettant de définir si une recherche fortement soutenue par l'économie est meilleure ou

moins bonne qu'une recherche uniquement soutenue par les fonds de l'institution.

Toutefois, les données statistiques de l'UNIL montrent que la majeure partie des assistants doctorants n'est pas soutenue par des fonds industriels. Pour la section des sciences fondamentales, un pointage fait en décembre 2006 montre que sur 298.35 emplois plein temps de doctorants, le 98.5% des sources salariales sont représentées par des fonds structurels ou des fonds expertisés ou attribués à la recherche libre. Seulement 1.5% sont associées à des organismes à but lucratif. Pour la section des sciences cliniques, les données du CHUV permettent de dire que plus de la moitié des assistants doctorants sont payés par l'institution ou des fonds expertisés, le reste des ressources étant attribué à la rubrique "hors exploitation", dont seule une partie contient des fonds industriels. Il apparaît donc que la plupart des jeunes chercheurs travaillent indépendamment de contraintes financières biaisées, l'impératif principal de leur survie professionnelle étant la qualité.

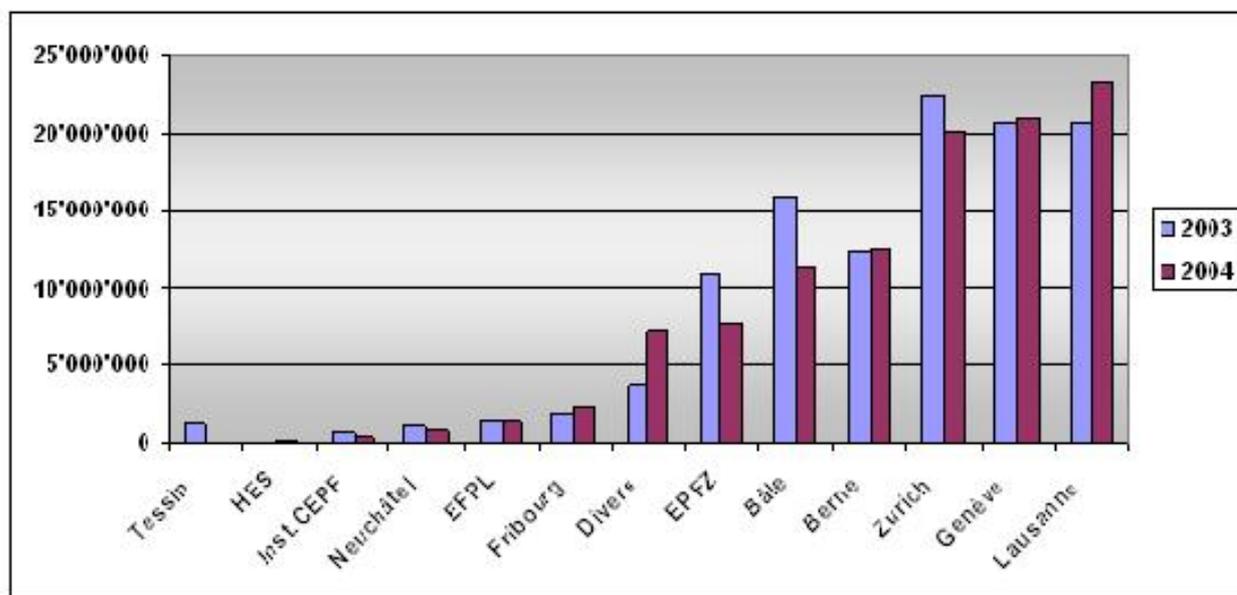
Enfin, si l'on compare notre institution vaudoise à d'autres institutions suisses, européennes ou américaines (voir aussi Figure 2 et section "Conclusion et perspectives" ci-dessous), la capacité d'intéresser l'industrie va de pair avec le dynamisme et l'excellence de l'institution. Réciproquement, l'argent de l'économie peut dynamiser encore l'institution, la qualité et la capacité d'innover restant au centre des préoccupations. La réponse à la question réside donc dans le postulat lui-même, c'est-à-dire d'assurer la qualité et l'enseignement en matière de partenariat à l'Université de Lausanne.

8 CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Les questions soulevées par le postulat de M. le Député Haury sont extrêmement pertinentes et actuelles. Bien au-delà de l'intégrité scientifique, elles impliquent le dynamisme et la crédibilité de la place. Pour mémoire, la Faculté de biologie et de médecine associée au CHUV est l'institution suisse qui draine le plus de fonds expertisés du FNS depuis ces deux dernières années (Figure 2). Comme pour les publications dans des journaux expertisés, le choix de l'attribution de ces fonds à tel ou tel autre chercheuse ou chercheur passe par une évaluation drastique de la qualité de sa recherche, faite de façon anonyme par ses pairs nationaux et internationaux.

Figure 2

Fonds obtenus auprès du Fonds National pour les sciences de la vie et la médecine en 2003 et 2004. Les attributions par le Fonds National sont basées sur des expertises scientifiques externes, et donc garantes de qualité. En 2005, Lausanne a de nouveau été en tête de peloton.



Les performances des chercheuses et chercheurs de nos institutions ne sont donc pas galvaudées, et c'est sans fausse modestie que l'Université et les autorités de ce Canton peuvent faire référence à cette réussite. Il ne serait pas envisageable d'entacher ces développements par une qualité médiocre de la recherche il s'agit donc d'œuvrer, de concert avec les autorités et les bailleurs de fonds, pour rester à la pointe du progrès. Cette dynamique passe par la réévaluation et l'amélioration constante des méthodes de travail, et certainement par des réorientations. C'est dans cet esprit de développement que la Faculté de biologie et de médecine, le CHUV et l'Université entendent assurer leur mission d'enseignement et de recherche.

Sites utiles

Agence pour la promotion de l'innovation : <http://www.bbt.admin.ch/kti/aufgaben/f/>

Organisation Cochrane : <http://www.cochrane.org>

Commission d'éthique de la recherche clinique : <http://www.unil.ch/fbm/page22361.html>

Service de transfert de technologies (PACTT) : <http://www.pactt.ch>

Académie suisse des sciences médicales (ASSM) : <http://www.samw.ch>

Ainsi adopté, en séance du Conseil d'Etat, à Lausanne, le 28 novembre 2007.

Le président :

P. Broulis

Le chancelier :

V. Grandjean