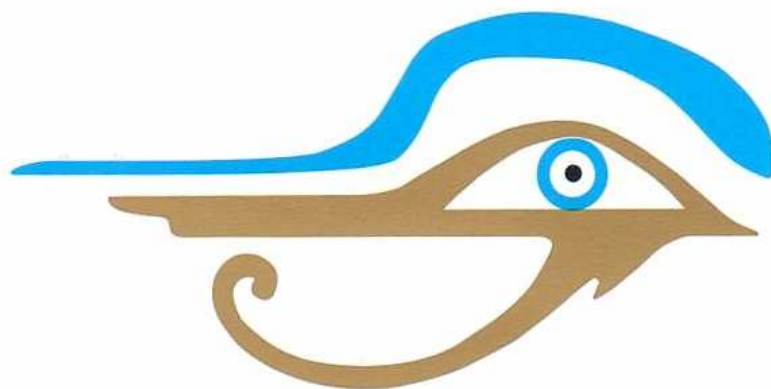




ACTES DU 18^{ème} COLLOQUE
DE LA CONFERENCE NATIONALE
DES COMITES DE PROTECTION DES PERSONNES



LYON

16 et 17 Septembre 2009

SOMMAIRE

Programme du 18^{ème} colloque de la CNCP	p 3
Exposition au risque lors des essais de phase I	
Dr M. Sibille	p 7
Pr P. Lechat	p 9
Risque et information du patient	
M. A. Sagne	p 14
M. N. Aumonier	p 15
Mme C. Kapitz	p 18
M. F. Faisan	p 20
Mme E. Rial-Sebbag	p 22
La recherche non interventionnelle	
Pr O. Jarde	p 25
Mme F. Agostino-Etchetto	excusée
Mme E. Decullier	p 29
La qualification de la recherche	
Pr F. Mion	p 32
Mme M. Fussellier	p 34
Me A.M. Regnoux	p 36
Les collections d'échantillons biologiques	
Dr M.C. Mazé	p 39
Mme C. Malcus	p 40
Les conflits d'intérêts	
M. J. Moret-Bailly	p43
Dr H. Maisonneuve	p 45
Les ateliers	
Ateliers 1 : rôle du pharmacien dans la qualification de produits expérimentaux	p 49
Atelier 2 : pré-inclusions de patients avant l'étude	p 51
Atelier 3 : nouvelles formes de recherche	p 52
Atelier 4 : activités déléguées, qualification des investigateurs	p 53
Atelier 5 : protocoles combinés	p 55
Atelier 6 : considérations éthiques de la fin de la recherche	p 57
Atelier 7 : ateliers spécifiques pour les secrétaires de CPP	p 59
Conclusions du colloque et perspectives	
Dr E. Frija-Orvoen	p 60
Dr F. Chapuis	p 61

MERCREDI 16 SEPTEMBRE 2009

9 : 00 ACCUEIL DES PARTICIPANTS

9 : 45 ALLOCUTIONS D'OUVERTURE

Mr G. COLLOMB, Maire de Lyon (sous réserve)
Dr F. CHAPUIS, Comité d'organisation
Mr P. CASTEL, Directeur Général des Hospices Civils de Lyon
Pr F.N. GILLY, Doyen de la Faculté de Médecine, Lyon
Dr E. FRIJA-ORVOEN, Présidente de la CNCP

10 : 30 APPRECIATION GLOBALE DU RISQUE

Modérateurs : Mme C. LEFRANC, Sous-Directeur, Sous-Direction de la Politique des Pratiques et des Produits de Santé, Direction Générale de la Santé
Dr E. FRIJA-ORVOEN, Présidente de la CNCP

➤ EXPOSITION AU RISQUE LORS DES ESSAIS DE PHASE I

Dr M. SIBILLE, Investigateur, Club Phase I
_Pr P. LECHAT, Direction de l'Evaluation des Médicaments et Produits Biologiques, AFSSaPS

➤ RISQUE ET INFORMATION DU PATIENT

_ Mr A. SAGNE, Maître de Conférence en Psychologie, Université Lyon 2, CHU Saint-Etienne
_ Mr N. AUMONIER, Philosophe, Sciences Humaines et Sociales, Faculté de Médecine, Grenoble
_ Mme C. KAPITZ, Laboratoire « communication, culture, société », Ecole Normale Supérieure - Lettres Sciences Humaines
_ Mr F. FAISAN, Représentant Association Agréée des Malades et d'Usagers du Système de Santé, CPP Sud-Est I, Saint-Etienne
_ Mme E. RIAL-SEBBAG, Juriste, CPP Sud-Ouest et Outre-Mer I, Toulouse

12 : 30 Déjeuner sur place

14 : 00 LA RECHERCHE NON INTERVENTIONNELLE

Modérateurs : Pr F. LEMAIRE, Président de la Délégation Interrégionale à la Recherche Clinique, Ile de France

Dr P. VASSAL, Vice-Présidente de la CNCP

Pr O. JARDE, Député de la Somme

Mme F. AGOSTINO-ETCHETTO, Directeur-Adjoint à la Recherche Clinique Rhône Alpes Auvergne

Mme E. DECULLIER, Méthodologiste, CPP Sud-Est III

15 : 00 LA QUALIFICATION DE LA RECHERCHE

Modérateurs : Mr J. GRUNWALD, CPP Sud-Est V, Grenoble

Dr C. BOUTELOUP, CPP Sud-Est VI, Clermont-Ferrand

Pr F. MION, Médecin Chercheur, INSERM, Lyon

Mme M. FUSSELLIER, Représentant Association Agréée des Malades et d'Usagers du Système de Santé, CPP Sud-Est III, Lyon

Me A.M. REGNOUX, Juriste, CPP Sud-Est VI, Clermont-Ferrand

16 : 00 Pause

16 : 30 LES COLLECTIONS D'ÉCHANTILLONS BIOLOGIQUES

Modérateurs : Mr P. RUSCH, CPP Sud-Est I, Saint-Etienne

Dr F. CHAPUIS, CPP Sud-Est III, Lyon

Dr M.C. MAZE, Responsable Administratif du Centre de Ressources Biologiques des HCL

Mme C. MALCUS, Responsable Bioéthique et Essais Cliniques, Biomérieux

17 : 30 LES CONFLITS D'INTERET

Modérateurs : Dr J. NEIDECKER, CPP Sud-Est III, Lyon

Dr H. GRANJEAN, CPP Sud-Ouest Outre-Mer I, Toulouse

Mr J. MORET-BAILLY, Juriste, Université Saint-Etienne

Mr L. GEFFROY, Directeur Hôpital, Conseiller Général des Etablissements de Santé, Ministère de la Santé

Dr H. MAISONNEUVE, Médecin, Industrie Pharmaceutique

18 : 15 SYNTHÈSE DES TABLES RONDES

Dr E. FRIJA-ORVOEN, CPP Ile-de-France I

19 : 00 Découverte du Patrimoine de l'Hôpital de l'Hôtel-Dieu

19 : 30 Cocktail dînatoire (Grand Dôme, Hôtel-Dieu)

21 : 30 Fin de soirée

JEUDI 17 SEPTEMBRE 2009

08 : 30 PETITS PROBLEMES DE LA VIE COURANTE D'UN CPP

Atelier 1 : rôle du pharmacien dans la qualification des produits expérimentaux

Animation : Mr P. MARIE, CPP Ouest I, Tours

Pr G. AULAGNER, Pharmacien, Lyon

Atelier 2 : pré-inclusions de patients avant l'étude

Animation : Mr P. RUSCH, CPP Sud-Est I, Saint-Etienne

Dr T. DELANGRE, CPP Nord-Ouest I, Rouen

Atelier 3 : nouvelles formes de recherche

Animation : Dr F. CHAPUIS, CPP Sud-Est III, Lyon

Pr G. GUY, CPP Ouest II, Angers

Atelier 4 : activités déléguées, qualification des investigateurs

Animation : Pr B. BLETERRY, CPP Est I, Dijon

Mme E. RIAL-SEBBAG, CPP Sud-Ouest et Outre-Mer I, Toulouse

Atelier 5 : protocoles combinés

Animation : Dr J. NEIDECKER, CPP Sud-Est III, Lyon

Dr Y. DONAZZOLO, Optimed, Grenoble et Lyon

Atelier 6 : considérations éthiques de la fin de la recherche

Animation : Mr C. DEMONFAUCON, CPP Ile-de-France VI, Paris

Dr A.M. DUGUET, CPP Sud-Ouest Outre Mer II, Toulouse

Atelier 7 : ateliers spécifiques pour les secrétaires de CPP

Animation : Mr T. VIOZAT, CPP Sud-Est I, Saint-Etienne

Mme E. VERCHERAND, CPP Sud-Est III, Lyon

Mme O. MARITAZ, CPP Sud-Est IV, Lyon

Mme F. LUCZAK, CPP Sud-Est V, Grenoble

Mme V. VIGERIE, CPP Sud-Est VI, Clermont-Ferrand

10 : 00 Pause

10 : 30 SYNTHÈSE « TABLES RONDES »

Un rapport par atelier, suivi d'une discussion

12 : 00 CONCLUSIONS DU COLLOQUE ET PERSPECTIVES

Dr E. FRIJA-ORVOEN, Présidente de la CNCP,

Dr F. CHAPUIS, Président du Comité local d'organisation.

EXPOSITION AU RISQUE LORS DES ESSAIS DE PHASE I

EXPOSITION AU RISQUE LORS DES ESSAIS DE PHASE I

M. SIBILLE

Ex directeur de l'unité de phase I « Association de Recherche Thérapeutique »
Centre Hospitalier Lyon Sud

Il n'y a pas d'essai de phase I sans risque.

La phase I, ayant pour objectifs la recherche d'une dose maximale tolérée et/ou d'un signal d'activité au cours d'études en doses croissantes, par nature cherche la survenue d'un « effet » dont on ne peut totalement prédire le type et l'importance puisque les données précliniques animales n'ont qu'une prédictivité incomplète et imparfaite.

Cette exposition au risque peut-être appréciée au travers de deux approches convergentes :

A. Les données disponibles, qui sont de quatre types :

1. A partir de l'expérience d'une unité de phase I (Association de Recherche Thérapeutique - ART) : en dix ans, pendant 15957 jours de suivi correspondants à 84 études, 2585 traitements ont été testés chez 1901 sujets sains. 3231 « effets adverses » ont été enregistrés dont seulement 5 pour mille « sérieux », réellement préoccupants et reliés au produit testé, sans décès ni séquelle significative (1,2).

2. A partir de l'expérience de l'un des majeurs des promoteurs industriels internationaux : en dix ans 101 produits nouveaux ont été testés en première administration à l'homme (101 études en dose unique suivies de 87 en doses répétées) chez environ 8000 sujets sains. 12 effets « sérieux » et reliés ont été enregistrés soit 1,5 pour mille sans décès ni séquelle ; la moitié ont concerné une toxicité hépatique (3,6).

3. A partir de l'expérience d'un pays – la France : le registre du Club Phase 1 dénombre en cinq ans (2005-2009) 33426 sujets sains inclus dont 96% jeunes (moins de 35 ans) avec une nette prédominance masculine (71%) et 4% de sujets de plus de 65 ans en proportion comparable pour les deux sexes. 144 effets « sérieux » ont été enregistrés dont 51 seulement reliés aux produits testés (0,15%). Parmi ces effets « sérieux » et reliés, il n'y en a eu que 13 (0,04%) réellement préoccupants – foie 4, coeur 2, allergie 1, éruption et fièvre 2, convulsions 2, agranulocytose 1, rhabdomyolyse 1 - sans décès ni séquelle significative. Ces données françaises sont similaires à celles évaluables en Angleterre ou en Allemagne : environ un pour mille effets sérieux et reliés et aucun décès imputable (4,5).

4. A partir des décès publiés dans le monde entier au cours des cinq dernières décades : on peut avancer une estimation d'un nombre de sujets inclus dans des essais de phase I de par le monde entre 50 et 100000 par an ces dernières années. 13 décès ont été retrouvés dont seulement 5 en lien avec le médicament testé parmi lesquels un seul – jeune fille de 19 ans, par suicide après administration de Duloxetine, USA 2004 -, sans autre facteur de risque associé (notamment anomalie de sélection du sujet et/ou défaut dans la conduite de l'étude) (2,7).

B. L'analyse des conditions de risque selon les six plus importants facteurs:

1. Selon le type de produit testé : la survenue d'effets graves chez 6 sujets à Londres avec le TGN1412® a conduit à identifier des produits avec plus grand risque, en particulier les produits

d'origine biologique avec effets agonistes et les produits avec une mauvaise prédictivité des données précliniques. Ceci a fait l'objet de recommandations nouvelles, spécifiques et précises, des autorités anglaises, françaises puis européennes (8,9).

2. Risque de la « première dose » : l'expérience du TGN1412 a provoqué une forte inquiétude. Celle-ci est bien légitime pour cette classe de produits, la survenue chez plusieurs sujets étant le fait d'un intervalle trop court entre les administrations. Ceci doit toutefois être nettement contrebalancé par l'expérience de l'industrie citée au paragraphe 2 ci-dessus : 101 produits en première administration soit environ 600 « premières doses » sans aucun effet « sérieux » (6).

3. Risque de doses « élevées » : dans cette même large expérience de l'industrie, si l'on prend en compte une identification de dose « élevée » comme celle qui dépasse chez l'homme une exposition équivalente à celle d'une « NOAEL - exposition sans effets adverses chez l'animal dans l'espèce la plus sensible », il n'y a pas eu d'effets « sérieux » en dose unique. Par contre, trois effets « sérieux » ont été enregistrés au cours d'études en administrations répétées de 7 à 14 jours (6).

4. Risque lié à une pathologie ou caractéristique non détectée lors de la sélection : la qualité de la sélection des sujets est un facteur majeur puisque, parmi les morts cités ci-dessus, 2 sur 5 sont la conséquence d'un défaut de sélection. Le registre français montre également que 20% des effets sérieux sont associés à une pathologie non détectée lors de la sélection (2,5).

5. Risque lié aux conditions d'études : défaut d'évaluation des données disponibles sur les produits, insuffisance de qualification des équipes, des procédures ou des équipements de sécurité, intervalle trop court entre les sujets pour l'administration sont retrouvés présents à l'origine de la moitié des décès (2).

6. Risque lié à l'âge des sujets : l'incidence des effets « sérieux » est 4 fois plus élevée chez les sujets de plus de 65 ans dans le registre français (5).

Ces données établissent que le risque en phase I n'est pas nul mais très faible – un seul décès et moins de un pour mille effets graves imputables uniquement au produit testé.

La prévention et la minimisation des risques reposent sur une sélection rigoureuse des sujets, un strict respect des conditions de sécurité et des recommandations nouvelles des autorités concernant l'évaluation des données précliniques et leur prédictivité chez l'homme, notamment pour les produits d'origine biologiques. La réalisation d'études précoces chez des sujets de plus de 65 ans incite également à une prudence renforcée.

La progression de la sécurité repose sur une connaissance plus complète et plus précise des conditions et des facteurs de risque. Les acteurs et partenaires de la phase I – investigateurs, centres, promoteurs, agences... – sont donc invités à se fixer comme exigences éthique et scientifique de rendre public plus largement les effets « sérieux » ou graves afin d'en permettre l'analyse pour en prévenir toute répétition. Les exemples cités montrent que la diffusion de ces informations majeures est possible dans le respect de la confidentialité scientifique.

1. Eur. J Clin Pharmacol 1998; 54: 13-20

2. Thèse UCB Lyon -1, n°269-2003

3. www.club.phase1: 2008 meeting - MTD & Top dose

4. Brit J Clin Pharmacol 2006; 62: 502

5. www.club.phase 1: 2009 joint meeting - French and German registers

6. www.agah.info/uploads/media/M._Sibille_25.05.07_EarlySafety_01.pdf

7. www.indystar.com/articles/9/119961-3639-031.html

8. www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/d7f8e718f3b4709245a03f9654c6d1ad.pdf

EXPOSITION AU RISQUE LORS DES ESSAIS DE PHASE I

Pr P. Lechat

Directeur de l'Evaluation des Médicaments et des Produits Biologiques
AFSSAPS

Les essais cliniques sur le médicament se font en 4 phases. Après les tests sur l'animal, la phase I comporte les premières administrations à l'homme et vise à étudier le profil de tolérance du produit chez des volontaires sains ou dans certains cas chez des patients.

D'une manière générale, la recherche clinique peut être initiée par une entreprise privée, on parle alors de promoteur industriel (76% des essais cliniques), ou par un organisme public, dans ce cas le promoteur est désigné comme institutionnel (24% des essais).

Les demandes d'autorisation d'essais cliniques soumises à l'AFSSAPS pour les phases 1 représentent 23%, pour les phases 2, 31 %, les phases 3, 34 % et les phases 4, 11 %. Les principaux domaines thérapeutiques concernés ont été en 2008-2009 dans 24% l'oncologie et l'onco-hématologie, dans 19% le système nerveux central et dans 9% l'infectiologie et le cardiovasculaire.

I) Le premier facteur de risque lors des essais de phase I est lié au mécanisme d'action du nouveau médicament. Sont alors étudiés :

- Le nouveau mécanisme d'action
- L'amplitude et la durée de l'effet
- La réversibilité de l'effet
- Les effets attendus sur l'organe cible et sur les organes
- Les effets sur les organes non visés par le médicament
- Le caractère abrupt de la relation dose – effet
- La relation linéaire ou pas de la relation dose – effet

Le mécanisme d'action a pu être décrit précédemment chez l'homme avec des produits similaires, ou grâce à des données chez des modèles animaux. Le caractère innovant ou non de la structure moléculaire et la recherche de structures potentiellement génératrices de toxicité (génotoxicité par interaction potentielle avec l'ADN en particulier) sont examinés.

La toxicité peut être induite par le produit lui-même, les impuretés (produits de départ, sous produits de synthèse, produits de dégradation, solvants, catalyseurs...)

Le toxicophore, groupe d'atomes composant une structure chimique, suspecté d'induire une toxicité de façon directe ou indirecte (par activation métabolique) peut être l'indicateur d'une toxicité potentielle. Mais la présence au sein d'une molécule d'un toxicophore n'est pas forcément synonyme de toxicité. La mesure de la toxicité nécessite une estimation complexe de la relation entre la structure chimique et son activité biologique ou sa réactivité chimique : QSAR (Quantitative Structure Activity Relationship):

II) Le deuxième facteur de risque lors des essais de phase I est lié à la nature de la cible :
L'appréciation du risque comportera l'analyse des éléments suivants :

- Quel est l'organe cible visé et quelle est la distribution tissulaire in vivo du produit étudié tissulaire
- quel est le degré de spécificité d'action tissulaire de la molécule étudiée?
- Quelle est la spécificité de la maladie, le nouveau produit est-il susceptible d'agir dans d'autres pathologies ?
- quelle est la pertinence des modèles expérimentaux testés et comment sont-ils capables de prédire le profil de risque du produit chez l'homme en fonction de l'exposition étudiée chez l'animal et l'exposition attendue chez l'homme ?

III) Facteurs de risque impliquant la qualité du médicament

Des facteurs de risque impliquant la qualité du médicament sont également décrits au cours des premiers essais de phase I. Il est très important de connaître les caractéristiques de la substance active et du produit fini. Les produits utilisés lors des premières administrations chez l'homme doivent être similaires à ceux utilisés en pré-clinique. Cette difficulté soulève le problème des modifications du procédé de fabrication en cours de développement et de l'impact de telles modifications (même mineures) sur les propriétés biologiques et de la sécurité d'utilisation chez l'homme.

Une évaluation de la sécurité virale (SV) permet de s'assurer de la qualité du médicament. Elle concerne tous les produits d'origine biologique (humaine, animale) utilisés en tant que substance active, excipients, réactifs biologiques et au regard des virus conventionnels et des agents transmissibles non conventionnels (ATNC) ou prions, pour les produits issus de ruminants.

Les types de produits soumis à l'analyse de la Sécurité Virale sont :

- Les médicaments d'origine extractive (médicaments dérivés du sang (MDS), médicaments d'extraction urinaire, médicaments d'extraction animale)
- Les vaccins viraux ou bactériens
- Les produits issus de biotechnologie (recombinants sur bactéries ou levure, recombinants sur lignées cellulaires animales ou humaines, recombinants issus d'animaux transgéniques)
- Les dispositifs médicaux (dispositifs médicaux incorporant un produit biologique)
- Les produits homéopathiques allergènes
- Les produits issus du corps humain (thérapie cellulaire, thérapie génique, greffons tissulaires, produits sanguins labiles (PSL))

IV) Sécurité virale

La sécurité virale repose sur 3 approches complémentaires :

1. La qualité du matériel de départ et des autres matières premières
2. L'efficacité du procédé de fabrication à éliminer ou inactiver les virus
3. Les contrôles virologiques en cours de production

L'importance respective de ces 3 points varie en fonction des procédés.

Pour les essais cliniques, l'EMA a édité un guideline spécifique sur la sécurité virale des produits de biotechnologie (Guideline on virus safety evaluation of biotechnological IMP EMEA/CHMP/BWP/398498/2005).

V) Les aspects non cliniques des facteurs de risque.

Il est nécessaire de faire la démonstration de la pertinence des modèles animaux utilisés au cours du développement et de s'assurer de la spécificité de l'espèce pour certaines actions.

En effet peuvent survenir en cas de spécificité d'espèce :

- une non reproductibilité de l'effet chez l'homme
- des erreurs d'interprétation des données pharmacocinétiques (PK) et pharmacodynamiques (PD)
- et une non identification des effets toxiques pertinents

La recherche des facteurs de risque repose également sur les aspects non cliniques de la PK et de la PD, par l'étude de la cible (expression, distribution, structure), la pharmacodynamie (cinétique d'interaction avec le récepteur, de la transduction du signal), par le métabolisme, une réactivité croisée qui utilise des tissus humains et animaux. Il est aussi possible d'utiliser des modèles cellulaires humains in vitro.

L'estimation de la 1^{ère} dose à administrer est basée sur un ensemble de données incluant la NOAEL (No Observed Adverse Effect Level), la NOEL (No Observed Effect Level), des données pharmacocinétiques, et d'un facteur de réduction en fonction des facteurs de risque identifiés (>10). En cas de facteurs de risques élevés le Calcul du « MABEL », « The Minimal Anticipated Biological Effect Level » est recommandé. Il est basé sur l'évaluation du niveau d'exposition observé sur les modèles animaux induisant un effet biologique et de ceux anticipés chez l'homme.

Le calcul de la « MABEL » (Minimal Anticipated Biological Effect Level) fait intervenir :

- Les caractéristiques de fixation de la substance aux récepteurs visés (Kd) in vitro sur les tissus animaux (et tissus humains éventuellement)
- Les relations concentration-effets sur les modèles cellulaires in vitro
- Les relations doses-effets sur les modèles animaux
- Le niveau d'exposition aux doses pharmacologiques dans les différentes espèces animales pertinentes

Il est intégré dans un modèle PK/PD et réduit par un facteur de sécurité (caractère innovant, caractère abrupt de la relation dose-effet, degré de spécificité d'espèce, degré de précision du calcul de la MABEL) la valeur de la dose à administrer.

Un schéma de progression des doses est établi, justifié par :

- Une progression arithmétique ou géométrique (ou les deux)
- La valeur prédictive des données pré-cliniques
- La disponibilité d'un marqueur de toxicité
- Les organes cibles
- La relation toxicité – Exposition
- Les données pharmacocinétiques
- Les voies métaboliques et métabolites actifs
- Le caractère linéaire ou non de la pharmacocinétique
- L'amplitude de la marge de sécurité (différence entre NOAEL et MABEL)

La progression des doses est fonction de la tolérance clinique, du niveau d'exposition observé lors des premières doses, de la marge estimée de sécurité, de la durée d'exposition pour une personne et des qualités des paramètres d'évaluation de la tolérance, des effets cliniques et biologiques du médicament étudié.

L'ensemble des données recueillies doit ainsi permettre de justifier la forme pharmaceutique utilisée, la voie d'administration, la première dose et le schéma de progression des doses.

L'évaluation du risque et le tableau des modalités de réalisation du protocole au sein d'un même groupe de dose reposent sur le délai entre l'administration des premières doses aux différents sujets, sur le nombre de sujets par paliers de doses, sur les critères d'administration au volontaire suivant et les critères d'arrêt des administrations aux volontaires non encore traités.

Entre des groupes de doses, sont retenus le délai entre deux groupes, les critères de passage à la dose suivante, les critères d'arrêt de progression, et les critères de modification du schéma de progression des doses.

Les aspects cliniques d'évaluation du risque se fondent sur les critères d'inclusion, de non inclusion, le monitoring des effets indésirables et les procédures de prises en charges des effets indésirables.

En conclusion, l'évaluation du risque des essais de phase I par l'AFSSAPS doit se faire par une évaluation scientifique complète, complexe, multidisciplinaire (qualité pharmaceutique, sécurité virale, toxicologie, pharmacologie, clinique et biologique).

L'objectif principal étant la sécurité des sujets et des patients.

RISQUE ET INFORMATION DU PATIENT

RISQUE ET INFORMATION DU PATIENT

M. A. SAGNE

Maître de Conférence en Psychologie, Université Lyon 2,

Une abondante littérature existe sur les questions d'éthique de la recherche avec des personnes souffrant de maladie d'Alzheimer qui met trop souvent en évidence des modalités de consentement substitué. Or le diagnostic de maladie d'Alzheimer ne signifie pas l'incapacité à donner un consentement.

Ce consentement nécessite le temps d'information et la prise en compte du savoir de cette personne sur sa maladie dans le but de changer le regard porté sur la dépendance psychique.

L'attitude adoptée, la façon de s'adresser à l'autre détermine la qualité de notre écoute.

L'éthique se situe dans le cadre même de la relation prenant en compte l'impact de la recherche sur la position subjective de la personne, la façon dont sa participation à la recherche s'articule avec son histoire personnelle, sa situation actuelle, ses valeurs, sa personnalité.

Cela suppose l'instauration d'une relation adaptée à « chaque un » dans la qualité du dialogue, la légitimité d'un partenariat renforcé avec la personne dans la recherche (temps pour poser ses propres questions).

La réflexion éthique doit être accompagnée d'une réflexion épistémologique tenant compte des effets sur le fonctionnement cognitif et émotionnel : par exemple, la recherche se propose de montrer que cette maladie altère le fonctionnement cognitif ou encore la recherche de la compréhension des effets psycho-sociaux chez les aidants.

La prise en compte des objectifs dans les questions de la recherche est bénéfique si la personne est au centre de ses enjeux car elle lui donne le sentiment de reconnaissance et de contribution au progrès des connaissances sur la maladie.

L'objet de la réflexion éthique dans la recherche se construit dans le cadre de la relation qui est en fait un processus de co-construction. Ce qui s'oppose à la réduction de la recherche à l'application de grilles visant à parler du sujet sans son discours, avec des personnes très « formatées » et très éloignées de ceux de la vraie vie. En présence du sujet, le processus interne de décision de la personne est pensable et possible: information suffisamment bonne, représentation du maintien d'une capacité de décision, malgré la maladie, à un consentement volontaire.

RISQUE ET INFORMATION DU PATIENT

M. N. AUMONIER

Maître de conférences en Histoire et philosophie des sciences
Université Joseph Fourier Grenoble-I

Qu'est-ce qu'informer un patient ? Le risque d'une double passivité

Au sens propre, informer consiste à donner une forme à une matière, par exemple donner une forme à un bloc de marbre pour en faire la statue d'Aphrodite à Delphes. Est-ce à dire que le patient est comme une matière en attente d'information, une matière passive traversée de symptômes en attente de leur mise en forme diagnostique ? Au sens doublement figuré, la *forme*, la bonne forme du patient dépend-elle des *informations* qui lui sont données ? Longtemps le patient fut privé de toute information qui pouvait risquer de porter atteinte à son moral. Plus récemment, la réévaluation de ses droits a pu conduire à l'informer plus pour satisfaire à une obligation légale que pour se préoccuper de son bien. Que devrait être une information donnée à un patient dans une situation de risque ? Est-elle toujours utile, ou parfois inutile ? Quelle information faut-il donner à un patient qui ne peut l'entendre, par incapacité ou par refus ? Quel but vise, quelle fin poursuit une telle information ?

L'information confrontée à un double risque : danger pour la vie, incertitude médicale

Il est déjà difficile de savoir exactement quelle information délivrer lorsque celle-ci est maîtrisée. Il est encore plus difficile de savoir que dire dans une situation d'incertitude. Le patient risque sa vie, le médecin risque son savoir auquel tient la vie de son patient.

Informer de risques dans la tradition du secret médical

Que ou qui protège le secret médical ? Le patient, son intimité, sa vie privée répondent en cœur les médecins et les juristes. Dans ce cas, le secret protège le patient contre des tiers extérieurs aux soins qu'il reçoit. Mais doit-il être protégé d'informations qui seraient nuisibles à son moral, à ses chances de guérison ? Doit-il être protégé des incertitudes vécues par l'équipe médicale ? Comment évaluer ce que peut entendre le patient ? Comment ici faire preuve de tact et de mesure, comment préserver une relation de confiance dans un contexte fréquent d'asymétrie d'informations ? Comment justifier qu'un patient en sache moins sur lui-même qu'un étranger à sa vie ?

1. Histoire du diagnostic médical et histoire de l'information au patient

a. L'histoire du diagnostic médical

L'histoire du diagnostic médical peut être résumée à grands traits de la manière suivante.

Jusqu'au XVII^e siècle, on peut dire qu'il n'y a qu'une seule maladie, le dérèglement humoral. Hippocrate et ses disciples expliquent tous les dysfonctionnements du corps par le dérèglement de ses quatre constituants fondamentaux, ou *humeurs* : bile noire, bile jaune, sang et flegme. Les sources de ce dérèglement dépendent de l'environnement physique, social, ou mental dans lequel se trouve l'individu. La tâche du médecin consiste à déterminer, en suivant l'évolution de la maladie, l'humeur responsable de la perturbation de cet équilibre. Il s'attache moins à nommer la maladie qu'à suivre l'ensemble des symptômes dans la durée.

Au XVII^e siècle, le médecin anglais Thomas Sydenham cherche à établir une correspondance entre les plantes nouvellement découvertes grâce aux expéditions lointaines, et les maladies, qui doivent pouvoir être identifiées aussi précisément que les plantes qui en constituent l'antidote. Même s'il ne remet pas en cause la théorie humorale, Sydenham invente pourtant le diagnostic moderne en passant d'une classification des affections à une classification des maladies. Il distingue les symptômes idiosyncrasiques, propres à tel patient, et les symptômes cardinaux propres à une maladie, que partagent tous ceux qui en sont atteints. Le propre du diagnostic est de réduire l'individualité d'un patient au type de sa maladie.

En 1761, le médecin italien Morgagni publie *Les Recherches anatomiques sur les sièges et causes des maladies*. Conjuguant description clinique et autopsie, il établit un lien entre les symptômes ressentis et les changements structurels, ou *lésions*, observés. Les causes, inconnues, des maladies doivent être distinguées de leur lésions, qui sont le *siège* des symptômes. Il tente ainsi de répondre à la question de savoir *où* se situe la maladie. Poursuivre du côté des cellules ou des gènes relève de la même école de pensée.

Puis l'examen clinique se préoccupe de franchir les enveloppes du corps pour évaluer l'état anatomique du patient. René Laennec (*De l'Auscultation médicale*, 1819) relie les sons perçus au stéthoscope, les lésions de la cage thoracique, et leur détection pour prévenir ou soigner les maladies de celle-ci. Jusqu'à la fin du XIX^e siècle, les cliniciens inventent puis utilisent des instruments pour prolonger la portée de leurs sens jusqu'à l'intérieur des corps. Ils peuvent ainsi se passer des descriptions subjectives et invérifiables des patients. La recherche d'une certitude diagnostique se poursuit par les rayons X (1896), l'électrocardiographe (1901) et les micro analyses de laboratoire, principalement sanguines (1914). La valeur de ces données tient à leurs trois qualités principales d'objectivité, de précision, et de capacité à être discutées. La subjectivité écartée, l'examen clinique qui s'appuie sur les différents sens du médecin connaît un déclin rapide, et le diagnostic repose de plus en plus sur les données issues de machines.

b. Brève histoire de l'information au patient

D'Hippocrate jusqu'au milieu des années 1960, les médecins crurent qu'il était nécessaire de ne pas révéler aux patients des faits médicaux inquiétants. Le traité hippocratique *De la Bienséance* recommande de « cacher la plupart des choses au patient pendant qu'on s'occupe de lui [...] sans dire un mot de son état présent ou futur. Car, à cause de cela, nombreux sont les patients qui ont empiré ». Pour les disciples d'Hippocrate, révéler ces informations au patient revenait à renier un engagement éthique important, celui de protéger les patients contre les effets pervers des soins médicaux. Le principal danger contre lequel on se prémunissait en dissimulant le diagnostic était que le patient perde espoir, ce qui entraînait un déclin psychologique et physiologique. Le premier code de déontologie, dû à l'*American Medical Association* (1847), énonce : « Le médecin doit reconforter les malades et entretenir chez eux l'espoir. [...] Il n'y a pas que les actes du médecin qui peuvent abrégé la vie d'un malade, mais également ses paroles et son attitude ». En 1961, 86% des 193 médecins impliqués dans le traitement du cancer dissimulaient le diagnostic à leurs patients atteints.

A la fin des années soixante : aucun médecin ne peut connaître suffisamment bien un patient pour savoir comment il va réagir en apprenant que sa santé et sa vie sont menacées. Les patients disposent souverainement d'eux-mêmes. Donc ils ont droit d'accéder à toute information susceptible d'avoir une influence vitale sur leur présent ou sur leur avenir. Le médecin ne doit plus jouer le rôle d'un censeur, mais d'un guide qui aide le patient à s'orienter par rapport aux dangers à venir ou aux meilleurs choix à opérer. Les études montrèrent que les patients gardaient meilleur espoir à partir d'une franchise diagnostique.

c. La loi du 4 mars 2002 sur le droit du patient au respect de sa vie privée et du secret des informations le concernant énonce des règles positives de communication de l'information à des tiers (professionnels de santé, famille, proche, personne de confiance). Mais le danger demeure que des tiers qui auraient un éventuel intérêt à connaître cette information fassent tout pour l'obtenir. C'est pourquoi l'accès au dossier médical ne peut se faire que sur demande. Le médecin peut ainsi avoir le temps d'en écarter les brouillons de travail. Donner au bon moment l'information appropriée relève d'un équilibre subtil.

2. Trois impératifs pour une bonne information

a. Informer en hiérarchisant les risques pour chaque patient au sein d'un rapport bénéfices/risques spécifique.

b. Prendre le temps de l'information et considérer que toute personne est dotée d'une intelligence et d'un cœur ; prendre le temps d'évaluer ce que le patient peut et souhaite entendre, et donner une information même difficile, tout en laissant au patient la liberté de se situer par rapport à elle.

c. Avoir le souci constant de vouloir rétablir un équilibre

Il y a toujours un équilibre à rétablir entre une personne debout, en blouse blanche, savante, et dépourvue d'inquiétude quant à sa propre vie, et une personne qui est souvent couchée, sale, qui ignore la médecine, et qui est éventuellement inquiète pour sa propre vie. Soignant et soigné doivent être tous deux rétablis dans une situation d'égalité humaine l'un vis-à-vis de l'autre : tous deux sont membres de la même humanité ; tous deux sont pleins d'incertitudes quant à l'issue d'un traitement, tous deux sont amenés à faire équipe ensemble, l'un barreur, l'autre rameur, mais sur le même bateau d'une vie confiée.

3. Les dangers possibles d'une bioéthique réglementaire

Certains estiment pouvoir réduire la bioéthique à un corpus de principes. Ce serait oublier que tout patient est doté d'une intelligence et d'un cœur. Le respect de la personne humaine concrète, et non abstraite, consiste à rétablir l'égalité d'humanité face à l'incertitude d'une situation, sans se décharger sur le patient de toute l'inquiétude qu'inspire éventuellement la situation, ni l'inquiéter inutilement. Cette approche humaniste prend nécessairement du temps, mais elle est plus efficace que le respect aveugle et borné de principes bioéthiques simplistes et abstraits. Le dialogue véritable avec un patient vaudra toujours mieux que de vérifier que tous les principes d'une bioéthique principiste ont été respectés à la lettre.

Responsabilité et dialogue, information et liberté sont donc intimement liés. L'information véritable est celle qui peut permettre à une personne malade concrète de se sentir moins enfermée. Elle est toujours une ouverture sur des possibles, ou sera toujours interprétée comme telle. Car il y a toujours plusieurs manières de se situer par rapport à une information et à ses risques. Comme l'être, l'information se dit en plusieurs sens.

RISQUE ET INFORMATION DU PATIENT

Mme C. KAPITZ,

Laboratoire « communication, culture, société »,
Ecole Normale Supérieure – Lettres Sciences Humaines

La question du risque est étudiée ici dans le cadre de l'information concernant les essais cliniques, en oncologie. C'est dans ce contexte qu'a été mené un projet de recherche en sciences sociales pour l'Inca, à partir d'une double approche (sociologique et sémiotique).

Il est analysé ici deux situations de communication au cours desquelles le risque est évoqué ou présenté : l'information orale telle qu'elle a été observée en consultation et l'information écrite telle qu'elle est observable dans le document remis aux malades. Oralité et écriture s'articulent étroitement dans ce dispositif qui encadre la recherche clinique.

Le discours d'information constitue donc l'objet de cette étude, qui vise à saisir en quels termes le risque est énoncé dans le document d'information remis aux malades, comment il est présenté au cours de la consultation par les oncologues, et à quels types de représentations sociales il est corrélé.

Dans la notice d'information remise aux malades, le terme de « risque » participe à la trame du discours (il en constitue l'un des items), dans un rapport étroit avec son antonyme (bénéfice) et dans un ratio fortement asymétrique, en sa faveur.

L'énonciation des risques se caractérise par une hétérogénéité lexicale (effets secondaires, effets indésirables, désagréments, gêne, inconvénients ou contrainte) et parfois des glissements sémantiques (passage d'un terme à un autre).

Le ton du discours oscille entre prudence (effets qualifiés de « probables », « occasionnels », voire « exceptionnels ») et démesure (description exhaustive des effets secondaires) qui induisent des effets contraires (euphémisation ou amplification). Ces effets sont eux-mêmes majorés par la place qu'occupe ce thème dans le document (d'une à deux pages et parfois davantage). Les risques apparaissent ici de façon partagée entre les différents protagonistes : le promoteur (énonciateur de la notice d'information), l'investigateur, le personnel de recherche et le personnel soignant.

On peut comprendre l'effet anxiogène que produit la lecture de ces risques pour les malades, déjà fragilisés psychologiquement par l'effet d'annonce d'une rechute ou d'une évolution de leur maladie.

En consultation, l'information sur les risques se caractérise par des modalités discursives reposant sur une description très synthétique (principaux effets) qui tranche avec l'exhaustivité de l'écrit. La tendance à l'euphémisation est largement amplifiée par un discours qui insiste sur la rareté des risques, le caractère éphémère des effets, voire l'improbabilité de leur survenue.

Le discours médical cherche à atténuer l'effet anxiogène de l'information sur les risques par des opérations énonciatives spécifiques, par exemple :

- en opérant une différenciation entre le formalisme de la notice d'information et les données de l'expérience (« *le document est très détaillé sur les effets secondaires. Dans la réalité, cela ne se passe pas comme ça* »),
- en précisant que c'est la loi qui oblige à une présentation exhaustive des risques, et
- en établissant une analogie entre la notice du médicament validé et celle du médicament à l'essai (les effets secondaires sont listés) qui fait référence à des habitudes sociales ancrées dans l'expérience du malade.

Cependant, ces opérations énonciatives se révèlent parfois contre-productives, les patients déclarant avoir le sentiment que les risques leur ont été présentés de façon ambiguë.

On voit ici à quel point l'énonciation des risques résulte d'une construction qui s'opère entre dicible et indicible, qui témoigne de la recherche d'un équilibre entre ce qui s'impose aux acteurs (les contraintes de la loi, par exemple) et qui se matérialise dans un document, et ce qui s'actualise au cours de la consultation, dans le cadre d'une relation, le plus souvent caractérisée par la confiance.

Tous ces éléments sont cependant indissociables du temps dans lequel s'inscrit la maladie cancéreuse, qui induit des comportements communicationnels qui s'adaptent à la situation. On note ainsi des tensions fortes entre l'oralité et l'écriture, qui témoignent de logiques sociales spécifiques aux cadres de production de ces discours.

Ces discours témoignent par ailleurs de représentations sociales (de la science, de la maladie et de la mort) qui interfèrent en permanence. L'exposé écrit des risques met en évidence la responsabilité sociale de la science, qui s'oppose à une représentation scientiste du progrès scientifique (essentiellement bénéfique).

L'acceptation du risque, par les malades, montre bien cette forme de partage social (accepté/assumé). Dans ce contexte, les différents acteurs impliqués tentent de trouver un équilibre

RISQUE ET INFORMATION DU PATIENT

M. F. FAISAN

Représentant Association Agréée des Malades et d'Usagers du
Système de Santé, CPP Sud-Est I, Saint-Etienne

Sans revenir sur les textes qui ont introduit la notion de personne de confiance, il est toutefois important de noter que la Loi Kouchner arrive à un moment charnière de l'évolution de la société française avec plus particulièrement une modification profonde de la notion de famille.

Le législateur fixe les personnes qui peuvent être désignées par le patient, dans l'ordre, « un parent, un proche, le médecin traitant ».

Il n'est pas traité ici du cas de la personne hospitalisée à laquelle l'établissement doit proposer la désignation d'une personne de confiance. Sauf pour déplorer que la confusion entre « personne à prévenir » et « personne de confiance » reste omniprésente dans le monde médico-administratif.

Dans le cadre de la recherche médicale, il semble que deux mots soient particulièrement adaptés pour aider le patient qui participe à une étude, à choisir parmi les personnes précisées par le législateur. Précisons de suite que toutes les études, du fait des risques éventuels acceptés, de la lourdeur des contraintes et de la complexité du protocole, ne nécessitent pas forcément le même degré de réflexion.

Le mot confiance tout d'abord, qui va se décliner entre les acteurs potentiels en cas d'application de la procédure définie par la loi :

- confiance entre le patient et la personne qu'il va choisir,
- confiance également entre la personne désignée et l'investigateur compte tenu de sa présence possible au côté du sujet-patient,
- confiance aussi de la part, notamment de la famille. Il est, en effet possible que des difficultés surviennent lorsque la situation devient décisionnelle du fait de l'évolution de la société, ce que les notaires et les directeurs des maisons de retraite peuvent attester.

De ce mot confiance il faut en déduire l'état de confiance, condition essentielle de la sérénité pour tous les acteurs.

Le deuxième mot, qui s'impose d'ailleurs d'emblée dans le domaine de la recherche, est compétence.

En effet, plus encore que dans le domaine des soins, le choix de la personne de confiance, en fonction de ce critère, est primordial car l'on attend d'elle :

- qu'elle contribue à l'information de proximité du patient, en continu, tout au long de l'étude,
- qu'elle l'aide, ou lorsque cela s'avère nécessaire se substitue à lui, en cas d'évènement indésirable grave.

Que voir alors derrière le mot compétence, dans ce contexte particulier de la recherche, pour la personne de confiance la mieux adaptée.

Que lui faut-il réaliser au mieux ?

D'abord comprendre et appréhender toutes les données de l'étude proposée pour pouvoir les redistiller ensuite au patient pour aider à son information et répondre à ses questionnements quotidiens,

Mais aussi synthétiser en globalité l'histoire médicale et sociale du patient, les risques de l'étude, la gravité d'un évènement indésirable et les séquelles éventuelles.

C'est une mission de proximité, confiée par le législateur à une personne identifiée par le patient lui-même, pour son aide et sa protection qui doit être assurée

En conclusion, il faut bien constater la pertinence particulière dans le domaine de la recherche clinique de la possibilité du choix du médecin traitant... redevenu médecin de famille, ce qui est un autre débat.

RISQUE ET INFORMATION DU PATIENT

Mme E. Rial-Sebbag

Juriste, CPP Sud-Ouest et Outre-Mer I, Toulouse

Sous l'influence de plusieurs affaires fortement médiatisées, les pouvoirs publics ont eu à prendre position sur des questions de réalisation de risques en lien avec la santé. Pour ce faire le premier instrument juridique utilisé est l'article 5 de la charte de l'environnement qui stipule : *« Lorsque la réalisation d'un dommage, bien qu'incertaine en l'état des connaissances scientifiques, pourrait affecter de manière grave et irréversible l'environnement, les autorités publiques veillent, par application du principe de précaution et dans leurs domaines d'attributions, à la mise en œuvre de procédures d'évaluation des risques et à l'adoption de mesures provisoires et proportionnées afin de parer à la réalisation du dommage »*

La précaution commande la prise de mesures conservatoires avant la mise en évidence certaine du lien de causalité. Elle est totalement transposable en recherche biomédicale mais relève d'une logique contraire à la mise en œuvre des protocoles. Il est donc nécessaire de créer une politique juridique spécifique. Il est alors important d'identifier les risques évalués et les risques révélés que le patient peut encourir.

1-Les risques évalués.

Les risques liés à la conduite d'une recherche biomédicale peuvent être de différentes natures : liés au geste, risques « médicamenteux » et risques autres que physiques. Ils peuvent également être catégorisés. Les risques peuvent ainsi être connus, hypothétiques ou inconnus

L'évaluation du risque a été historiquement affirmée lors du Procès de Nuremberg : *« Le niveau de risque pris ne devra jamais excéder celui qui correspond à l'importance humanitaire du problème posé. »* ainsi que par la déclaration d'Helsinki : *« Toute étude doit être précédée d'une évaluation soigneuse du rapport entre d'une part, les risques et les contraintes et d'autre part, les avantages prévisibles pour le sujet ou d'autres personnes. Cela n'empêche pas la participation à des recherches médicales de volontaires sains. »*

Ainsi plus qu'une simple évaluation des risques c'est à l'évaluation de la balance bénéfice/risque que font référence les textes contemporains. Ainsi cette notion remplace celle des recherche sur la personne avec ou sans bénéfice individuel direct (ABID et SBID) dans la Déclaration d'Helsinki ; elle est utilisée dans la Directive européenne 2001/ concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain ; elle est rappelée dans la loi française relative à la recherche biomédicale (2004 *Aucune recherche biomédicale ne peut être effectuée sur l'être humain si le risque prévisible encouru par les personnes qui se prêtent à la recherche est hors de proportion avec le bénéfice escompté pour ces personnes ou l'intérêt de cette recherche* » Art. L1121-2 CSP); elle sert de socle au protocole additionnel à la Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine, relatif à la recherche biomédicale du Conseil de l'Europe (Strasbourg 25/1/2005).

Ce principe juridique est également devenu le « gold standard » de l'évaluation clinique notamment dans les recommandations de l'EMA, de l'AFSSAPS autour des questions relatives aux médicaments.

Si l'évaluation du risque est clairement affirmée comme un pré-requis à la conduite de toute recherche, le bénéfice est une notion souvent oubliée au profit de la mise en avant des risques. Ce bénéfice reste complexe à quantifier et doit toujours être démontré pour la personne elle-même (volontaire malade), pour la société (volontaires sains) ou pour des groupes de personnes particulièrement protégées (ex femmes enceintes, mineurs etc.). Pour ce dernier groupe, l'essai clinique n'est réalisé que si et seulement si le « *bénéfice escompté pour d'autres personnes se trouvant dans la même situation et à la condition que des recherches d'une efficacité comparable ne puissent être effectuées sur une autre catégorie de la population* » et si les risques prévisibles et les contraintes que comporte la recherche présentent un caractère minimal.

2-Les risques révélés

Préalablement à la réalisation d'une recherche biomédicale sur une personne, l'investigateur, ou un médecin qui le représente, lui fait connaître notamment les bénéfices attendus, les contraintes et les risques prévisibles, y compris en cas d'arrêt de la recherche avant son terme; (Article L1122-1 al. 2 CSP).

Les risques dont il est ici question sont par nature les risques prévisibles donc connus ou supposés. Mais la question se pose de l'exhaustivité de cette information. Doit-on parler de tous les risques, des plus importants, des plus fréquents, des risques physiques uniquement ou d'une autre nature par exemple liés à la confidentialité, aux collections d'échantillons (sortie de territoire, destruction accidentelle etc)?

Afin d'informer le participant à une recherche, la notice d'information doit comporter des mentions relativement aux risques. Elles doivent être les plus claires possibles, les explications ne doivent être ni alarmistes ni minimisées.

Le critère du risque a été choisi dans la proposition de loi Jardé pour proposer une nouvelle classification des recherches en fonction de leur « niveau de risque » :

1- *Les recherches interventionnelles* reposeront sur l'évaluation de la balance bénéfice/risque classique ;

2- *Les recherches comportant un risque négligeable* qui sont les recherches « *interventionnelles ne comportant que des risques et des contraintes négligeables et ne portant pas sur des médicaments* ». Dans ce cas il est demandé un consentement libre et éclairé. Les exigences de compétences de l'équipe de recherche sont accrues, et la publication de guides de bonnes pratiques ou encore la mise en place d'un répertoire national est réalisée.

3- L'encadrement nouveau des recherches non interventionnelles. Ici les participants recevront une information préalable avec la possibilité de s'opposer à la recherche. Ensuite, ces projets de recherche seront soumis à l'autorisation préalable d'un comité de protection des personnes (CPP). Enfin, des recommandations de bonne pratique seront publiées par l'AFSSAPS et un répertoire national des recherches effectuées sera mis en place.

Conclusion

Le risque doit-il être considéré comme seul critère de protection des personnes ? La mesure du risque physique ne peut être le seul critère, de nombreux autres risques doivent faire partie de l'évaluation des risques (comme la préservation de la vie privée).

LA RECHERCHE NON INTERVENTIONNELLE

LA RECHERCHE NON INTERVENTIONNELLE

O. JARDE Député de la Somme
C. MANAOUIL – M. GIGNON

En 1988, un médecin de renom, sénateur Claude HURIET, proposait un cadre pour la recherche biomédicale et l'innovation. La protection des personnes s'y trouvait renforcée. Cette loi a été une formidable avancée pour les patients et les chercheurs.

Depuis, sont intervenus la directive européenne de 2001, la loi KOUCHNER de 2002, la loi de santé publique de 2004, la loi de révision de bioéthique de 2004, la loi relative à l'information, la loi recherche de 2006.

La recherche a également évolué.

D'abord, quelle est la définition de la recherche ? : « *Activité visant la production de connaissance généralisable.* »

- A côté de la recherche biomédicale correspondant à la loi HURIET qui est une recherche lourde avec des risques chez les patients. A l'automne on se souvient du décès à Londres d'un sujet jeune par insuffisance rénale suite à l'expérimentation d'un nouveau médicament.

- Il y a aussi la recherche ne comportant que des risques et des contraintes négligeables.

- Enfin, la recherche observationnelle. Le suivi des grands prématurés avec comparaison du développement intellectuel face au niveau de prématurité. Est-ce de la recherche ? La recherche observationnelle des facteurs génétiques de prédisposition de réthrombose chez des cardiaques porteurs de STENT, est-ce de la recherche ? Je dis oui.

Le dispositif actuel est parfois imprécis

Par exemple, dans la loi informatique et liberté, la définition de prélèvement identifiant reste floue et à géométrie variable avec un consentement éclairé signé et une non opposition signée.

Le dispositif est parfois incohérent

Le niveau de protection est déconnecté du niveau de risque qu'une recherche fait encourir aux personnes qui s'y prêtent.

Par exemple, la comparaison randomisée de deux interventions chirurgicales avec un critère de jugement associant un examen radiologique et un prélèvement sanguin, pouvait être classée « *recherche en soins courants* » alors qu'une étude épidémiologique étiologique nécessitant un prélèvement sanguin sera classée en recherche biomédicale, avec toutes les contraintes afférentes.

Le dispositif est parfois dissuasif

Ce dispositif a été élaboré à partir de standards internationaux prévus pour le médicament. Il n'a pas été pensé pour, ni adopté aux autres types de recherche. Les investigateurs de telles études non médicamenteuses ont du mal à s'orienter dans ce dispositif complexe, les démarches sont longues avec une multiplicité d'interlocuteurs, parfois contradictoires dans leurs réponses. Une recherche épidémiologique avec acte spécifique qui entre ainsi dans le cadre des recherches biomédicales pour laquelle le CPP a donné un avis favorable et le CCTIRS a demandé des modifications refusées par le CPP.

La relation intervention risque, observation sans risque est réductrice

Les études observationnelles peuvent entraîner des risques psychologiques (santé, mœurs, génétiques) d'où l'importance d'une évaluation scientifique et éthique.

Le dispositif segmenté ne permet pas une évaluation globale du risque

L'objet de cette proposition de loi est de donner un cadre unique pour toute recherche sur l'être humain. C'est-à-dire clarifier-simplifier.

- Toute recherche sur l'être humain doit comporter un facteur commun, l'avis obligatoire du comité de protection des personnes. En outre, on propose de déclarer solennellement que le développement de la recherche sur la personne constitue une priorité nationale.

- Il faut définir 3 catégories de recherche :

- Les recherches interventionnelles représentant la loi HURIET, qui a montré sa pertinence avec notamment la nécessité d'obtenir une autorisation de l'ASSSAPS

- Les recherches ne comportant que des risques et des contraintes négligeables de la loi de santé publique de 2004. Son cadre sera élargi par exemple aux recommandations des sociétés savantes.

- La recherche observationnelle qui n'a pas réellement de cadre réglementaire mais si on reprend les 5 dernières lois, devrait passer devant le CCTIRS, la CNIL, le CPP, l'ARH et faire une déclaration au ministère de la recherche.

- Le pire étant pour les collections biologiques, où il y a le télescopage de 2 lois de 2004 de bioéthique et de santé publique. Actuellement, il faut déclarer l'activité de conservation et de préparation du laboratoire au ministère de la recherche avec la liste des collections mais également au CPP. Il faut également, mais là, collection par collection, donner au CPP le protocole d'étude et les notices de consentement.

En pratique, pour simplifier, harmoniser et clarifier les procédures de recherche, je vous propose de rendre obligatoire l'avis du comité de protection des personnes en sachant qu'en cas de recherche biomédicale, c'est un consentement écrit, que dans les risques et contraintes, négligeables selon la loi KOUCHNER c'est un consentement libre et éclairé et dans l'observationnel c'est une information avec possibilité de s'y opposer.

Pour ce qui est des collections, on a vu que c'est particulièrement complexe. Il faut supprimer la déclaration de l'activité de conservation et préparation du laboratoire au CPP qui est redondante.

Pourquoi faire une loi recherche l'année du début de la révision des lois de bioéthique ? Ce sont deux lois totalement différentes. Une est organisationnelle, l'autre pose des problèmes éthiques. Il y a toujours eu deux lois différentes.

Le seul problème qui persiste est l'intégration des sciences humaines dans cette proposition de loi. Un questionnaire alimentaire par exemple à titre personnel, je pense qu'il ne doit pas rentrer dans le cadre de la proposition. Mais un décret est nécessaire pour préciser les limites.

En cette période de crise, il faut favoriser la recherche, y compris médicale, facteur de développement avec des emplois à forte valeur ajoutée et non délocalisables à la clef. La loi HURIET qui est une excellente loi doit évoluer eu égard aux autres lois qui ont complexifié. Je vous propose donc de clarifier et de simplifier la recherche sur la personne.

LA RECHERCHE NON INTERVENTIONNELLE

Mme E. Decullier
Méthodologiste, CPP Sud-Est III

Contexte réglementaire actuel

La recherche non interventionnelle est définie comme étant une recherche dans laquelle tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic et de surveillance. De ce fait, les titres de la loi du 9 août 2004 ne s'appliquent pas : il n'y a aucune procédure spécifique d'autorisation et la recherche peut se dérouler librement.

Néanmoins, l'analyse nécessite la mise en œuvre d'un traitement informatisé des données. Cette recherche n'entrant pas dans le cadre de la méthodologie de référence, il est nécessaire de soumettre le protocole au Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) puis à la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL). Le CCTIRS, outre l'examen sur l'utilisation des données nominatives, se prononce sur la méthodologie au regard de cette loi. La recherche non interventionnelle bénéficie donc d'une expertise et n'est pas mise en œuvre en dehors de tout cadre réglementaire.

Problématique

De nombreuses revues exigent la présentation d'un document de validation éthique, le fait que cette recherche ne soit pas soumise à un avis du CPP pose un problème en terme de publication. Bien que cela ne rentre pas dans leurs attributions, certains CPP acceptent d'examiner ces protocoles afin de confirmer qu'ils n'entrent pas dans le champ de la loi.

La proposition de loi :

Dans son rapport Mr Jardé souligne que cette recherche est en grande partie exclue de la réglementation des recherches biomédicales alors qu'elle met à contribution la personne, bien qu'elle ne touche pas à l'intégrité corporelle. Mr Jardé propose un cadre unique pour toutes les recherches sur l'homme reposant sur une classification en fonction du niveau de risque encouru par le patient. La recherche non interventionnelle est celle pour laquelle aucun risque n'est encouru par le patient, la recherche comportant un risque négligeable recoupe la notion de recherche visant à évaluer les soins courants et enfin la recherche interventionnelle correspond à la recherche biomédicale.

Dans la proposition de loi, la principale différence réside dans le fait que désormais les recherches non interventionnelles devront être soumises à un CPP et que le clinicien devra informer le patient et s'assurer de sa non opposition.

Méthodologie en recherche non interventionnelle :

Il convient de distinguer 2 types de recherche: la recherche sur les données (données déjà disponibles), et la recherche non interventionnelle sur l'homme (suivi de patients).

Dans la recherche sur les données, le soin précède l'idée de recherche et le recueil est donc rétrospectif. Dans la recherche sur l'homme, le projet de recherche précède les soins. Le clinicien décide de recueillir de manière prospective et standardisée les informations qui lui permettront de répondre à sa question. La seule différence conceptuelle entre ces deux types de recherche réside dans le moment du recueil.

Dans ces 2 situations, les méthodologies employées sont similaires, le risque pour les patients est nul et le dossier est soumis à validation par le CCTIRS et la CNIL.

Les interrogations :

La première interrogation concerne la barrière entre recherche sur les données et recherche observationnelle sur l'homme. Étant donné le peu de différences méthodologiques entre ces recherches, on peut s'attendre à ce que certains investigateurs « déguisent » leur recherche sur les données en recherche sur l'homme afin d'avoir un avis de CPP. Inversement il est également envisageable que certains investigateurs souhaitent éviter les procédures et transforment une recherche sur l'homme en recherche sur les données.

De plus, si l'on considère que la collecte de données et d'information sur une personne est « intrusive », il n'y a pas de raison que le CPP se prononce uniquement sur les données recueillies en prospectif. Dans cette perspective, toutes les analyses de type thèse, case report, séries de cas devraient alors être soumises à un CPP.

La place des CPP :

Les CPP ont été instaurés dans le but de protéger les personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale. Or, par définition, la recherche observationnelle ne présente aucune différence avec le soin. On peut donc se demander quel pourrait être l'intérêt de faire évaluer cette recherche par les CPP d'autant plus que le CCTIRS rend déjà un avis et qu'il existe différents comités d'éthique d'établissement qui pourraient parfaitement rendre cet avis éthique.

Il peut néanmoins sembler optimal de confier aux CPP toutes les missions afférentes à la recherche, mais en terme de fonctionnement il est nécessaire de s'interroger sur le nombre de protocoles impliqués et sur l'impact sur l'activité des CPP.

Perspectives :

Pour pouvoir mettre en place cette loi sans générer un engorgement général, il faudra peut-être modifier la composition et/ou le fonctionnement des CPP. Ces modifications pourraient notamment tendre vers une professionnalisation ce qui est contraire à l'esprit actuel des CPP.

LA QUALIFICATION DE LA RECHERCHE

LA QUALIFICATION DE LA RECHERCHE

Pr F. Mion

Médecin Chercheur, INSERM, Lyon

La typologie de la recherche médicale sur l'Homme répond-elle à un souci éthique ou à une contrainte législative ?

Il est important de distinguer la recherche sur la personne de l'activité de soins. Le protocole de recherche doit faire l'objet d'une information la plus claire possible pour le patient et doit permettre de recueillir un consentement éclairé de sa part. Dès 1947, le code Nuremberg décrit le consentement éclairé comme étape indispensable à la conduite de recherche sur des sujets humains et précise que la recherche « doit fournir des résultats importants pour le bien de la société ».

Quelques années plus tard, dans la déclaration d'Helsinki la notion de recherche médicale à but diagnostique ou thérapeutique est distinguée de la notion de recherche médicale à but scientifique sans valeur diagnostique ou thérapeutique pour la personne qui y est soumise. Le bénéfice tiré de cette recherche médicale doit être supérieur aux risques encourus et il doit être clairement précisé : quels bénéfices pour la société, quels risques pour le patient.

Avant 1988, la recherche médicale était encadrée par le code pénal et il était établi que tout nouveau médicament devait être soumis à une autorisation de mise sur le marché.

En 1988, la loi Huriet-Sérusclat garantit la protection des personnes participant à une recherche médicale, une information détaillée au patient sur le traitement qu'il va recevoir et impose d'obtenir l'avis d'un comité consultatif de protection des personnes (CPP).

La distinction entre une recherche avec bénéfice individuel direct et une recherche sans bénéfice individuel direct soulève de multiples et complexes débats d'ordre éthique. Cette classification dans telle ou telle branche peut avoir de lourdes conséquences pour la réalisation de la recherche car si la recherche sans bénéfice individuel direct peut être acceptée pour les recherches de phase I, il n'en va pas de même pour les études cliniques interventionnelles.

La légitimité de la recherche sur l'être humain ne se fonde pas sur le bénéfice que pourrait en tirer le sujet s'y prêtant mais sur l'incertitude que la recherche va s'efforcer de lever.

La Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique fait progresser la réflexion sur la recherche sur la personne en transposant la directive européenne 2001-20-CE, en remplaçant la notion de bénéfice individuel direct par une évaluation du rapport bénéfice/risque et par la création de la recherche « évaluation des soins courants ».

A l'heure actuelle 3 catégories de recherche médicale ont été identifiées :

- Les recherches biomédicales (interventionnelles)

Elles sont soumises à l'autorisation préalable de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des produits de Santé (Afssaps) et des Comités de protection des Personnes (CPP).

- Les recherches « visant à évaluer les soins courants »

Ce sont des recherches sur les soins et actes habituels prodigués au patient et qui sont soumis à des modalités particulières de surveillance. Ce type de recherche doit recevoir l'autorisation du Comité de Protection des Personnes.

- Les recherches observationnelles (non interventionnelles)

Ces recherches ne font l'objet d'aucune déclaration, seul un avis auprès du comité d'éthique peut être demandé pour une publication éventuelle des résultats.

et en dernier et avec un statut un peu à part

- Les recherches sur les échantillons biologiques humains.

Ces différentes qualifications mettent en évidence la difficulté de classer une recherche en interventionnelle ou en non interventionnelle. L'exemple de l'endoscopie digestive avec insufflation de CO₂, à la place de l'air peut illustrer ce débat.

Est-ce une étude observationnelle ? La réalisation de cet examen et de sa surveillance en utilisant l'insufflation de CO₂ peut être considéré comme tout à fait habituelle et donc ne faire l'objet que d'une observation.

Ou est-ce une étude d'évaluation des soins courants ? Il s'agit, en effet d'une procédure habituelle mais avec une surveillance spécifique.

Ou alors est-ce une étude interventionnelle puisque réalisée dans des conditions particulières (anesthésie générale) ?

Dans un souci de clarifier la recherche en général, d'apporter un cadre réglementaire aux recherches non interventionnelles, la proposition de loi Jardé (TA n°229 du 22 janvier 2009, Assemblée Nationale) veut répondre à ces questions. Elle a pour but, entre autre, d'offrir un cadre unique à l'ensemble des recherches sur la personne, de définir les trois catégories de recherche et à en donner un cadre réglementaire bien différencié

La loi Jardé propose en ce qui concerne :

- Les recherches interventionnelles, comportant une intervention non justifiée par la prise en charge médicale habituelle

Elles doivent être soumises à une autorisation préalable du CPP et des autorités compétentes et de fournir un consentement libre et éclairé, recueilli par écrit.

- Les recherches non interventionnelles comportant un risque négligeable,

Il peut s'agir de recherches interventionnelles mais ne comportant que des risques et contraintes négligeables et ne portant pas sur des médicaments. Dans ce cas, il est nécessaire d'avoir une autorisation préalable du CPP et un consentement libre et éclairé, recueilli par écrit.

- Les recherches non interventionnelles

Elles requièrent aussi une autorisation préalable du CPP mais « ne peut être pratiquées sur une personne lorsqu'elle s'y est opposé ».

Cette proposition de loi, si elle a le mérite de clarifier la recherche médicale et d'aider à sa qualification soulève quelques questions :

- le consentement éclairé apparaît à géométrie variable,
- comment apprécier le « risque négligeable » ?
- la loi apporte une « reconnaissance » des études observationnelles mais les CPP pourront-ils absorber la surcharge de travail ?
- et quid de la CNIL, CCTIRS

LA QUALIFICATION DE LA RECHERCHE

Mme M.Fussellier

Pharmacien

Dr. es sciences

Avant de pratiquer une démarche d'expertise, scientifique ou éthique, il est essentiel d'identifier et de qualifier le protocole soumis.

S'agit il d'une recherche épidémiologique, biomédicale, sur le médicament, ou simplement de soins courants ou de constitution d'une collection ?

La recherche proposée conduit elle à intervenir de façon invasive chez le patient ou s'agit il simplement d'investigations à partir de dossiers ou d'enquêtes ?

L'épidémiologie avec ses différents objectifs, à savoir traiter statistiquement des données ou valider une hypothèse, s'appuiera de façon méthodologique sur des études dites transversales, de cohortes, de cas témoins. Cette étude est par essence *non interventionnelle*

Il en sera de même pour les collections réalisées, à fins d'études, sur des tissus ou liquides dits de déchets .

La recherche bio-médicale est une recherche organisée et surtout pratiquée sur l'humain dans l'esprit de faire progresser la connaissance. Elle est évidemment *interventionnelle*. Il s'agira :

d'une recherche concernant le médicament comparé à un placebo ou un médicament de référence dans la pathologie considérée.

Cette recherche peut se réaliser en *ouvert, simple aveugle, double aveugle* avec choix des sujets de façon randomisée ou non, ou en technique « *cross over* » où le sujet est lui-même son propre témoin, par prise alternée du médicament et du produit référent.

Selon le degré de connaissance du médicament, la recherche s'inscrira dans 4 phases possibles :

*phase I sur volontaires sains avec pour objectif d'apprécier la tolérance et le comportement du médicament dans l'organisme par son Absorption, sa Distribution, son Métabolisme, son Elimination, données importantes dans la maîtrise de la dose à administrer.

*phase II avec ses 2 variantes, II a - étude d'efficacité – et, II b - étude visant à déterminer la posologie -

*phase III menée sur un grand nombre de patients pour déceler ou comparer l'efficacité

*phase IV après obtention de l'AMM Cette phase repose sur des études de pharmaco-vigilance.

La recherche bio-médicale peut aussi s'adresser à l'évaluation d'une technique chirurgicale nouvelle, ou l'appréciation des performances d'un dispositif implantable nouveau.

Dans cette catégorie de recherche le point focal est la *notion de nouveauté*

L'évaluation : d'actes habituels, de combinaison d'actes, de stratégies médicales, chirurgicales diagnostiques, thérapeutiques, soins infirmiers (loi 2006) sans la moindre notion d'innovation , d'obsolescence ou de comparaison avec idée possible de supériorité, va s'inscrire dans la catégorie des techniques interventionnelles de soins courants.

Les recherches interventionnelles - bio-médicales ou soins courants - interpellent les CPP pour vérifier - à partir de la connaissance et de la légitimité scientifique de la recherche- que les sujets se prêtant à cette recherche sont protégés par une assurance et que le déroulement de la technique pratiquée s'effectuera selon la déclaration d'Helsinki et les bonnes pratiques cliniques.

Les recherches non interventionnelles – épidémiologie, constitution de collections – obéissent à la loi de santé publique, pour les données elles se réfèrent à la CNIL, pour les prélèvements elles relèvent de la loi bioéthique.

En ce qui concerne l'épidémiologie les CPP ne sont sollicités que si des publications sont en projet. En ce qui concerne les collections les CPP sont concernés.

EN CONCLUSION

Ces recherches - quelle que soit leur identité - imposent de porter une attention toute particulière à la *rédaction de la notice d'information et du consentement*.

Il s'agit incontestablement d'une rédaction difficile reposant sur un compromis entre une information complète quant aux risques encourus, toujours possibles, et dont l'énumération protège l'auteur de la recherche, et le respect du patient, dans sa vulnérabilité et sa fragilité.

Collections, médicaments, soins courants, recherches bio-médicales en général, réclament *discernement et perspicacité* pour déceler la cohérence entre l'objectif révélé et l'état des connaissances, et ce, toujours selon le principe de protection des sujets avec respect de la personne. La qualification de la recherche est une démarche incontournable et initiale à toute prise de position.

LA QUALIFICATION DE LA RECHERCHE

Maître A. REGNOUX

Juriste, CPP Sud-Est VI, Clermont-Ferrand

Selon l'article L 1121-1 du Code de la Santé Publique (CSP), quatre types de recherche ont été distingués :

- Les recherches biomédicales.

Elles regroupent les recherches sur le médicament (R 1121-1 CSP), les recherches sur les dispositifs médicaux (R 1121-1 CSP), les recherches biomédicales portant sur un dispositif médical de diagnostic *in vitro* (arrêté du 11 mai 2009) et les recherches biomédicales portant sur des produits cosmétiques (arrêté du 11 mai 2009).

- Les recherches non interventionnelles (ou observationnelles), pour lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance.
- Les recherches visant à évaluer des soins courants c'est-à-dire estimer des actes, des combinaisons d'actes ou des stratégies médicales de prévention, de diagnostic ou de traitement qui sont de pratique courante ou faisant l'objet d'un consensus professionnel, dans le respect de leurs indications (art. R1121-3).
- Les recherches portant sur la constitution d'une collection d'échantillons biologiques humains (art.1243-3CSP).

Cette classification a entraîné une proposition de loi relative aux recherches sur la personne, proposition adoptée par l'Assemblée nationale le 22 janvier 2009 qui précise les 3 catégories de recherches sur la personne :

- Les recherches interventionnelles, qui comportent une intervention non justifiée par la prise en charge médicale habituelle de la personne
- Les recherches interventionnelles ne comportant que des risques et des contraintes négligeables et ne portant pas sur des médicaments
- Les recherches non interventionnelles dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic, de traitement ou de surveillance.

L'avis favorable du CPP est obligatoire pour les trois catégories de recherches.

Le but de la qualification de la recherche est de déterminer les obligations légales et réglementaires auxquelles doit répondre l'essai en terme de protection des personnes.

- Les recherches biomédicales doivent respecter des conditions relatives à leur réalisation, de satisfaire les exigences au regard des catégories de personnes sollicitées, de lieu et de moyens et d'assurance. S'assurer de l'information et du recueil du consentement auprès du patient. Enfin obtenir l'avis favorable du CPP et l'autorisation de l'autorité compétente.
- Les recherches non interventionnelles. Elles ne sont pas concernées par l'application des dispositions relatives aux recherches biomédicales.
- Les recherches en soins courants répondent quant à elles à des obligations spécifiques. Il est exigé, l'avis du CPP, une information des patients et le respect des conditions d'utilisation des produits mentionnés à l'article L.5311-1 à l'exception des médicaments. Les produits utilisés doivent rester conformes à leur destination et à leurs conditions d'utilisation courante

Les conséquences d'une erreur de qualification de la recherche peuvent être qualifiées d'infractions pénales prévues aux articles L 1126-1 et suivants. C'est un délit puni de peines d'emprisonnement et/ou d'amendes.

Un des rôles des CPP est de valider ou non la qualification de la recherche. Elle incombe en premier lieu au promoteur, mais en ce qui concerne les recherches en soins courants l'avis défavorable du comité mentionne, le cas échéant, que les recherches ne relèvent pas de la catégorie désignée (art.L1121-1 CSP). Après le commencement des recherches, toute modification substantielle de celles-ci doit obtenir préalablement à leur mise en œuvre un nouvel avis favorable du comité (art.L1121-1 CSP).

Donc l'avis favorable donné par le CPP est une validation de la qualification de recherche en soins courants. Celle-ci est acceptée lorsque les recherches portent sur des produits mentionnés à l'article L.5311-1 à l'exception des médicaments. Le comité de protection des personnes s'assure auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé que les conditions d'utilisation dans les recherches de ces produits sont conformes à leur destination et à leurs conditions d'utilisation courante.

Il est donc exigé du CPP la validation de la qualification du protocole, qui repose notamment sur le caractère habituel des produits étudiés

L'arrêté du 9 mars 2007 apporte des précisions pratiques sur la recherche visant à évaluer les soins courants. Le dossier doit comporter le document décrit en annexe de l'arrêté, daté et signé, permettant au comité de protection des personnes de s'assurer que le projet de recherche qui lui est soumis est une recherche portant sur l'évaluation des soins courants telle que définie par les dispositions législatives et réglementaires.

Une erreur dans la validation de la qualification d'une recherche en soins courants peut être considérée comme une faute de la part du CPP susceptible d'engager la responsabilité de l'Etat: « En cas de faute du comité dans l'exercice de sa mission, la responsabilité de l'Etat est engagée » (art.L1123-7 CSP)

Les conséquences peuvent être graves en terme de protection des personnes. Cela peut conduire à la remise en cause du consentement recueilli ainsi que de la catégorie des personnes participant à la recherche et exiger un régime de réparation en cas de dommages etc...

En cas de doute sérieux sur la qualification d'une recherche au regard des trois catégories de recherches sur la personne définies à l'article L. 1121-1, le comité de protection des personnes saisit l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

En cas de doute sérieux sur la qualification d'une recherche du fait d'une demande de modification substantielle au regard des trois catégories de recherches sur la personne définies à l'article L. 1121-1 le comité de protection des personnes saisit l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

En conclusion un examen attentif par les CPP est exigé sur la qualification des recherches qui ne sont pas présentées comme des recherches biomédicales, c'est-à-dire les recherches en soins courants. Leur attention sera également attirée si une recherche non interventionnelle est soumise à un CPP, ce qui peut cacher une incertitude du promoteur quant à la qualification de son étude.

LES COLLECTIONS D'ÉCHANTILLONS BIOLOGIQUES

LES COLLECTIONS D'ÉCHANTILLONS BIOLOGIQUES

Dr M.C MAZE

Responsable Administratif du Centre de Ressources Biologiques des HCL

L'article L1243-3 du Code de la Santé définit une collection d'échantillon biologique humain comme étant la réunion de « de prélèvements biologiques effectués sur un groupe de personnes identifiées et sélectionnées en fonction des caractéristiques cliniques ou biologiques d'un ou plusieurs membres du groupe ainsi que des dérivés de ces prélèvements»

Le Centre de Ressources Biologiques (CRB) d'après l' Organisation de Coopération et de Développement Economique (l'OCDE), est un élément essentiel de l'infrastructure sur laquelle s'appuient les biotechnologies et les sciences de la vie. Ils se composent de prestataires de service et de centres de conservation de cellules vivantes, de génomes d'organisme, et d'information sur l'hérédité et les fonctions des systèmes biologiques..... »

Le CRB des Hospices Civils de Lyon est une structure d'aide à la recherche clinique. Il est à la disposition des chercheurs pour la constitution de collections de matériel biologiques (collecte, transformation, stockage) et de données clinico-biologiques associées. Il met également à disposition du matériel biologique pour la recherche académique ou industrielle.

Il répond à une démarche de qualité dans un objectif de Certification (Norme NF S96-900).

C'est une structure fédérative créée en 2003 rassemblant 6 biothèques spécialisées, labellisées par le Ministère de la Santé et le Ministère de la Recherche. Chacune a une thématique spécifique qui répond à une charte de fonctionnement. Sa coordination assurée par la Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI).

Le CRB propose 2 types de collection, des collections liées à des projets de recherche et des collections patrimoniales.

LES COLLECTIONS D'ÉCHANTILLONS BIOLOGIQUES

C. Malcus

Responsable Bioéthique et Essais Cliniques, Biomérieux

Exemple d'un Industriel du Diagnostic in vitro

bioMérieux est un groupe mondial spécialisé dans le diagnostic in vitro destiné à des applications médicales et industrielles. Il conçoit, développe, produit et commercialise des systèmes permettant :

- dans le domaine clinique, le diagnostic, à partir d'un prélèvement biologique (sang, salive, urine, ...), de maladies infectieuses, telles que l'hépatite B, le VIH, la tuberculose ou les infections respiratoires, et de pathologies telles que certaines maladies cardio-vasculaires, les cancers etc..
- dans le domaine industriel, le contrôle, à partir d'un échantillon industriel (produits alimentaires, pharmaceutiques et cosmétiques) ou environnemental (eau, air, surface), de la qualité microbiologique de celui-ci.

En tant qu'industriel du Diagnostic in vitro, les échantillons biologiques d'origine humaine sont des « outils » fondamentaux pour les équipes dans différents départements notamment en Recherche et Développement. Ces échantillons biologiques sont obtenus auprès de services cliniques (Hôpitaux, Cliniques...), d'établissements de dons du sang (EFS...), de laboratoires, de Centres de Ressources Biologiques (CRB) (...) dans le cadre de partenariat permettant le recueil ou le prélèvement de tels échantillons auprès de personnes volontaires (malades ou non) après information et recueil du consentement, le cas échéant, de ces dernières.

Il a été ainsi mis en place quatre Collections d'Echantillons Biologiques d'origine Humaine (CEBH) pour les activités de recherche, de développement et de contrôle qualité du laboratoire bioMérieux. Chacune de ces collections a été dûment déclarée auprès des autorités compétentes.

Ainsi, afin de prendre en compte les particularités liées à la mise en place de ces collections, avec chacun des partenaires cliniques qui assurent le lien avec les sujets volontaires, il a été :

- 1) adapté les notices d'information et les formulaires de consentement,
- 2) effectué les demandes d'autorisation appropriées pour les traitements de données associées aux recherches effectuées à partir des échantillons et
- 3) effectué les demandes d'importation adéquates pour les échantillons obtenus via des partenariats à l'étranger.

Enfin, au quotidien, la difficulté principale réside dans l'obtention d'une non-opposition préalable des sujets, lorsque les échantillons ciblés sont issus de la routine des laboratoires hospitaliers et que

le besoin de la recherche engendre un changement de finalités pour ces échantillons (obtenus pour le diagnostic ou le suivi et utilisés secondairement pour la recherche).

L'environnement hospitalier engendre en effet un éloignement entre le sujet volontaire (hospitalisé dans un service clinique ou reçu en consultation en décalé dans le temps) et le laboratoire sollicité. Ce qui rend difficile l'obtention d'une non-opposition. Celle-ci pourrait être rendu possible par une prise en compte de cette possibilité en parallèle des documents d'hospitalisation ou de consultation, ce qui n'est encore pas le cas dans la plupart des établissements.

LES CONFLITS D'INTERET

LES CONFLITS D'INTERET

Joël Moret-Bailly

Maître de conférences en droit privé / HDR

Université de Lyon

CERCRIID UMR-CNRS 5137

Université Jean Monnet (Saint-Étienne)

Il s'agit ici de rappeler le cadre normatif dans lequel s'inscrivent les conflits d'intérêts, ainsi que la logique de cette régulation. Il est ainsi important de rappeler que les conflits d'intérêts prennent leur origine dans le droit pénal (1), l'encadrement administratif des conflits d'intérêts permettant de « traduire » la norme pénale en termes de prévention (2). Il est possible, une fois ces préalables posés, de définir tant les conflits (3) que les intérêts (4).

- 1 -La matrice : le délit de prise illégale d'intérêts

La répression pénale des conflits d'intérêts peut étonner.

Du point de vue du droit, celle-ci témoigne de l'importance sociale des activités concernées : le droit pénal s'occupe de la violation des valeurs sociales fondamentales ; la répression pénale atteste de l'importance des questions concernées.

Dans ce contexte, si la dénomination de conflits d'intérêts est récente, la figure des conflits d'intérêts est plus ancienne : le code pénal contient ainsi, depuis 1810, le « délit d'ingérence », rebaptisé, en 1994, « prise illégale d'intérêts ».

Le code pénal comprend une section intitulée : « Des manquements au devoir de probité », celle-ci accueillant un paragraphe 3 relatifs à la « prise illégale d'intérêts ».

L'article 432-12 dispose alors : « Le fait, par une personne dépositaire de l'autorité publique ou chargée d'une mission de service public ou par une personne investie d'un mandat électif public, de prendre, recevoir ou conserver, directement ou indirectement, un intérêt quelconque dans une entreprise ou dans une opération dont elle a, au moment de l'acte, en tout ou partie, la charge d'assurer la surveillance, l'administration, la liquidation ou le paiement, est puni de cinq ans d'emprisonnement et de 75000 euros d'amende ».

A titre de commentaire, il est possible de souligner, que l'infraction de prise illégale d'intérêts vise à protéger l'action publique du soupçon de partialité. On comprend immédiatement que le droit ne s'intéresse donc pas uniquement aux conflits d'intérêts « avérés », c'est-à-dire ayant des conséquences effectives sur l'indépendance de l'agent public, mais qu'il s'intéresse également aux conflits d'intérêts « pouvant avoir » une telle incidence.

L'ensemble des textes, en France, aux États-Unis, et dans un cadre européen utilise ainsi, dans la définition des intérêts en cause dans les situations de conflits d'intérêts, l'expression d'intérêts «*de nature à* » nuire à l'indépendance.

Il faut bien comprendre, au regard de ce cadre normatif, que celui qui participe à l'activité d'un comité de protection des personnes participe à une activité publique, qui emporte avec elle des sujétions particulières. Participer à l'action publique emporte des conséquences spécifiques, des devoirs particuliers, par exemple la discrétion professionnelle, le devoir de réserve.

La Cour de cassation adopte, en outre, une interprétation très large des différents éléments de l'infraction de l'article 432-12, qui l'a conduit à retenir, pour qualifier l'infraction, l'intérêt même « moral » de l'agent, la participation à une décision, même prise à l'unanimité, voire la seule présence de la personne poursuivie lors de la prise de décision constituant l'infraction. Elle admet, en outre, depuis presque un demi siècle, l'application du texte à un expert.

- 2 - L'action administrative : traduire la norme pénale par la prévention

Depuis une vingtaine d'années, la question des conflits d'intérêts ne dépend plus seulement du champ pénal, les administrations en santé s'étant saisies de la question à propos des experts, notamment dans le cadre de l'évaluation des médicaments. Le but de l'action administrative est alors double. Il s'agit de protéger l'administration contre la mise en cause de ses décisions, et de protéger l'expert contre la mise en cause de sa responsabilité.

En ce qui concerne les comités de protection des personnes, l'article L. 1123-3 al. 2 et 3 du code de la santé publique dispose que « Les membres du comité adressent au directeur général de l'agence régionale de santé, à l'occasion de leur nomination, une déclaration mentionnant leurs liens, directs ou indirects, avec les promoteurs et les investigateurs de recherches. Cette déclaration est rendue publique et actualisée à leur initiative dès qu'une modification intervient concernant ces liens ou que de nouveaux liens sont noués. Ne peuvent valablement participer à une délibération les personnes qui ne sont pas indépendantes du promoteur et de l'investigateur de la recherche examinée », un avis pris en violation de cette règle pouvant être retiré.

Soulignons, en outre, que l'article L. 1123-3 appartient à la partie législative du code, ce qui signifie qu'une norme réglementaire ne peut régulièrement lui déroger. C'est la raison pour laquelle les règlements intérieurs des comités de protection des personnes, qui « assoupliraient » le régime légal seraient illégaux.

- 3 - Qu'est ce qu'un conflit ?

Les règles françaises, européennes, et des administrations américaines se rejoignent pour estimer que toute situation « de nature à porter atteinte à l'indépendance » d'un professionnel peut être qualifiée de situation de conflits d'intérêts. Rappelons ici qu'il n'est nul besoin que l'indépendance de l'expert ait été effectivement atteinte. Il ne s'agit pas d'éviter un résultat, mais un soupçon.

- 4 - Qu'est-ce qu'un intérêt ?

L'intérêt intuitivement le plus évident réside, bien évidemment, dans l'intérêt financier. Mais les intérêts ne se limitent pas à ceux-ci. Les déclarations d'intérêts font généralement référence aux intérêts financiers ou non, directs ou indirects, de la personne concernée mais également de ses proches.

Il faut souligner, pour terminer, que la déclaration d'intérêts mensongère est constitutive d'une infraction pénale : le faux (article 441-1).

LES CONFLITS D'INTERET

Hervé Maisonneuve

Professeur associé, Département de santé publique, d'évaluation et d'information médicale,
Faculté de médecine Paris-Sud 11

Partialité ou conflit d'intérêt ?

Il s'agit de la situation d'une personne qui s'exprime sur un sujet, conseille ou participe à une prise de décision, alors qu'elle a des liens avec des acteurs intéressés à la décision ou qu'elle a elle-même un intérêt à la décision. L'expression 'conflit d'intérêt' est la traduction d'une appellation anglo-saxonne. Est-ce que cette traduction est explicite ou prête-t-elle à confusion ? Ne faudrait-il pas mieux utiliser des termes comme 'intérêts potentiels', 'partialité', 'dépendance', 'manque d'objectivité' ? La prise de position peut être influencée par l'un des deux 'maîtres', parfois aux dépens de l'autre. C'est une situation commune de la vie, rencontrée au niveau personnel, familial, professionnel, institutionnel, etc...et qui concerne tous les secteurs d'activité, bien que souvent les intérêts publics et privés aient été opposés. Les facteurs influençant ces prises de position ne se limitent pas à l'argent : la recherche de notoriété, la capacité de nuire, l'égoïsme ont été évoqués.

Les conflits d'intérêts sont nombreux et ils existeront toujours

Les conflits d'intérêts ne sont pas l'apanage de la science. Ils étaient mentionnés dans la Bible : « *Nul ne peut servir deux maîtres : ou il haïra l'un et aimera l'autre, ou il s'attachera à l'un et méprisera l'autre. Vous ne pouvez servir Dieu et l'argent (La Bible, Matthieu, 6-24)* ». Toutes les activités où les hommes ont des pouvoirs de décision et d'influence peuvent amener à des comportements dits 'sous influence'. Les conflits d'intérêts en recherche médicale sont nombreux et ces questions sont régulièrement abordées dans les journaux biomédicaux : *The Lancet* a publié un éditorial anonyme sur les révélations du New York Times à propos des décisions de la Food and Drug Administration (FDA) dans le domaine des coxibs.¹ Il posait deux questions : 1) 10 des 32 membres du comité avaient des liens avec des industries engagées dans le développement ou la commercialisation de cette classe de médicaments, est-ce que la décision du comité aurait été la même s'ils n'avaient pas voté ? 2)

Comment dans un pays où il y a 125 écoles de médecine, la FDA a du mal à identifier des experts sans liens financiers avec les industries dont ils discutent les produits ?

Pendant le Maccarthysme aux Etats-Unis, exclure et/ou condamner était la règle. Faut-il proposer une chasse aux sorcières, ou est-il plus judicieux de demander une transparence pour que le lecteur se fasse son opinion ? L'idéal serait une indépendance, mais atteindre un idéal est rare. Faudrait-il interdire à un auteur de publier au prétexte qu'il a reçu des compensations d'un industriel ? Non, car ce serait se couper de bons experts et auteurs.

La plupart des organisations ont proposé des recommandations

Les établissements publics français dans le domaine de la biomédecine ont établi des règles et définition pour leurs membres et experts. Par exemple, la Haute Autorité de santé demande à ses agents, collaborateurs et experts externes de signer une déclaration publique d'intérêts. Dans le guide de cette agence,² il y a la définition :

Le conflit d'intérêt peut être défini, dans le cadre d'un organisme public, comme un conflit entre la mission publique et les intérêts privés d'une personne qui exerce une mission de service public, lorsque la personne possède à titre privé des intérêts qui pourraient influencer indûment la façon dont elle s'acquitte de ses obligations et de ses responsabilités. L'intérêt peut être financier ou intellectuel. Il peut également être direct ou indirect.

On entend par :

- Intérêt direct : un intérêt impliquant pour l'intéressé la rémunération ou une gratification, occasionnelle ou régulière, à titre personnel et sous quelque forme que ce soit.

- Intérêt indirect : c'est la même opération que celle de l'intérêt direct, effectuée cette fois au bénéfice d'une personne, d'une institution ou d'un service, avec lesquels est habituellement en relation le membre visé, le comportement de ce dernier pouvant se trouver influencé, même s'il ne reçoit rien à titre personnel.

Les recommandations des journaux biomédicaux

Comme les agences, les journaux sont attentifs aux conflits d'intérêts.³ Le groupe des rédacteurs biomédicaux a fait des recommandations qui peuvent être traduites ainsi :⁴

La confiance du public dans la procédure de relecture par des pairs et la crédibilité des articles publiés dépend en partie de la façon dont les conflits d'intérêts sont contrôlés pendant l'écriture, les relectures et les décisions de la rédaction. Un conflit d'intérêt existe quand un auteur (ou son institution), un relecteur, ou un rédacteur ont des relations financières ou personnelles avec d'autres personnes ou organisations qui influencent de manière inappropriée (biais) leurs actions. Le potentiel pour que ces liens créent des biais a une importance variable ; l'existence de ces liens ne représente pas nécessairement un vrai conflit d'intérêt (des relations qui ne biaisent pas un jugement sont parfois appelées double représentation, intérêts et loyauté en compétition). Le potentiel pour un conflit d'intérêt peut exister que l'individu croit ou non que ces liens affectent son jugement scientifique. Des liens financiers (tels qu'un emploi, des honoraires de consultant, des actions de sociétés, des témoignages dédommagés, des brevets) sont des conflits d'intérêts facilement identifiables, et ce sont ceux qui influencent le plus souvent la crédibilité d'un journal, des auteurs, et de la science. Des conflits surviennent pour d'autres raisons comme des relations personnelles ou familiales, une compétition académique ou des passions intellectuelles.

Tous les participants du système de publication et de revues par les pairs doivent déclarer toutes les relations qui peuvent être considérées comme ayant un potentiel de conflits d'intérêt. Cette déclaration est aussi importante pour les éditoriaux et les revues générales, car il est plus difficile de détecter des biais dans ces publications par rapport aux articles originaux.

Ces recommandations sont ensuite très détaillées en 3 paragraphes :

- les conflits potentiels des auteurs individuels ;
- les conflits potentiels liés aux supports commerciaux des projets ;
- les conflits potentiels des rédacteurs et des relecteurs.

Les journaux biomédicaux internationaux ont proposé d'utiliser un format de déclaration commune entre tous les journaux, et ceci est mis en oeuvre en 2010.⁴ L'étape suivante devrait être un registre public, actualisé, consultable sur internet. Un modèle de déclaration d'intérêts potentiels est consultable sur « La rédaction médicale et scientifique ». blog www.h2mw.eu (rubrique à propos de l'auteur).³

La plupart des experts sont honnêtes

Les discussions et conduites à tenir sont nombreuses et parfois confuses. Le soupçon atteint tout expert et conduit certains à refuser des tâches pour lesquelles ils sont les mieux placés. Les chasses aux sorcières existeront toujours avec leurs conséquences positives et négatives. Parfois, ce sont des experts honnêtes qui sont pris dans la tourmente, mais à l'opposé, des experts usant de leurs positions pour exercer des influences sont probablement rarement identifiés.

Références

- 1 No place for conflict of interest. Lancet 2005;365:1664.
- 2 Haute autorité de santé. Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts. Mars 2010. www.has-sante.fr (consulté le 29 avril 2010)
- 3 La rédaction médicale et scientifique. blog www.h2mw.eu, Catégorie 'Conflits d'intérêts' <http://www.h2mw.eu/redactionmedicale/conflits-dint%C3%A9rets/> (consulté le 29 avril 2010)
- 4 International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: writing and editing for biomedical publication. Version mise à jour en octobre 2008. www.icmje.org et rubrique Conflicts of interest sur http://www.icmje.org/ethical_4conflicts.html (consulté le 29 avril 2010)

LES ATELIERS

ATELIER N°1

ROLE DU PHARMACIEN DANS LA QUALIFICATION DES PRODUITS EXPERIMENTAUX

Pr G. AULAGNER, pharmacien
M. P. MARIE, CPP Ouest I, Tours

Le rôle du pharmacien dans les essais cliniques répond à plusieurs exigences qui sont :

- de remplir les missions décrites par la Loi, c'est à dire en participant au comité de Protection des Personnes (CPP) et en assurant la détention et la dispensation de l'information,
- d'établir un partenariat pharmaceutique avec le promoteur de l'étude afin de mettre en œuvre une bonne organisation et le système qualité nécessaire au bon déroulement de l'essai,
- d'être le partenaire pharmaceutique privilégié de l'investigateur pour mettre en place une préparation « non en double aveugle » et d'assurer une bonne coordination de la gestion des essais,
- de veiller au circuit du médicament à l'hôpital,
- et de s'assurer de l'assurance qualité de la traçabilité des unités thérapeutiques.

La loi Huriet (loi sur les Recherches Biomédicales) définit les missions pharmaceutiques

- dans son article L.1123-2 du 20/12/88 en fixant la composition des membres du CPP,
- dans son article L 577 ter de la loi du 20/12/88 repris dans l'article L.595-6 de la loi du 8/12/92 qui fixe le rôle du pharmacien hospitalier
- et par le décret du 26/12/2000 traitant de l'autorisation de la pharmacie à usage intérieur (PUI) pour l'exercice des préparations rendues nécessaires par les essais cliniques.

Le pharmacien contribue largement à la mise en œuvre des essais cliniques par les connaissances scientifiques qu'il peut apporter sur le médicament d'un point de vue pharmacologique et toxicologique, biotechnique, méthodologique et de biocompatibilité.

Ses compétences professionnelles dans le domaine législatif lui permettent de répondre aux exigences qui entourent le médicament. D'autre part, il est en rapport direct avec les fournisseurs, et est en premier concerné par la préparation du médicament et ses effets indésirables.

Son expérience des essais cliniques lui permet d'assurer une information éclairée du patient lors de son consentement et d'être au courant des circuits des produits de santé.

La contribution du pharmacien dans les CPP est primordiale.

En ce qui concerne les essais cliniques de phase I et II, le pharmacien analyse les dossiers toxicologiques et pharmacologiques, les aspects pharmacocinétiques, galéniques de la molécule et méthodologiques de l'essai. Il traite aussi les cas de thérapies géniques et cellulaires.

Le pharmacien intervient aussi dans les phases III et IV des essais cliniques en apportant ses connaissances sur le médicament, DM, PTA, en réalisant une analyse de la partie pharmaceutique du protocole, du plan de prise, des modalités du double aveugle et de la randomisation, et en établissant un contrat surcoût de l'essai.

Pour ce qui est du médicament, le pharmacien sera vigilant en organisant une surveillance des préparations «produits» pour l'essai clinique, par l'étude de la stabilité et du mode d'administration

ou d'utilisation du médicament, par un dosage plasmatique du médicament et par l'étude pharmacocinétique de la molécule étudiée.

Le rôle du pharmacien hospitalier défini par la loi (article 5216-6) stipule que le pharmacien hospitalier doit être préalablement informé par le promoteur, qu'il détient et dispense les médicaments, produits ou objets (dont le matériel médical stérile) en expérimentation et qu'il peut être amené à réaliser les préparations rendues nécessaires par l'essai.

D'un point de vue organisationnel, le pharmacien hospitalier participe à la rédaction des parties pharmaceutiques d'un protocole, à la mise en place et au respect du double aveugle et enfin de la randomisation de l'essai clinique. D'autre part, il veille à l'approvisionnement, à l'étiquetage, à la distribution des médicaments. Il est aussi chargé de la rédaction d'un protocole de préparation.

D'un point de vue médical, le pharmacien hospitalier assure la préparation des médicaments pour l'essai clinique, met en place une étude de stabilité (anticorps monoclonaux), une étude de pharmacocinétique et un suivi des dosages plasmatiques de la molécule étudiée. Il établit le financement des PUI participant aux essais cliniques.

L'étude du Groupe d'Evaluation Français Avastin vs. Lucentis (Gefal) qui est un essai clinique thérapeutique de phase III, multicentrique, prospectif et randomisé, comparant l'action de deux molécules chez des patients atteints de DMLA illustre l'étendue du rôle du pharmacien hospitalier dans les essais cliniques.

ATELIER N°2

PRE-INCLUSION DE PATIENTS AVANT L'ETUDE

M. P. RUSH, CPP Sud-Est I, Saint-Etienne
Dr T. DELANGRE CPP Nord-Ouest I, Rouen

Cet atelier a débuté par un premier tour de table pour partager la définition du terme « pré-inclusion ». Cela a permis de soulever les premières questions et ainsi poser la problématique des pré-inclusions lors des protocoles de recherche clinique interventionnelle.

Deux cas de figure peuvent se présenter :

- Les pré-inclusions ne sont pas prévues dans le protocole mais sont nécessaires pour valider les critères d'inclusion.
 - Par exemple, des examens sont entrepris dont certains ne sont pas dénués de risques (imagerie ou biologie préalable pour répondre aux critères d'inclusion).
 - Dans ce cas peut-on accepter dans l'évaluation par le CPP de ce dossier de les maintenir hors du protocole ? Qui finance les surcoûts ?
 - Quelle information est donnée aux personnes qui se prêtent à ces pré-inclusions ?
 - Comment informer les personnes qui subissent les pré-inclusions mais qui ne seront pas retenues in fine ?
 - Qui porte la responsabilité qu'entraînent ces actes médicaux supplémentaires ?
- Les pré-inclusions font partie du protocole de recherche
 - Comment informer les personnes qu'elles ne seront pas forcément retenues ?
 - Les investigateurs en charge de la pré-inclusion peuvent ne pas être ceux qui conduisent la recherche (pré-inclusion en ambulatoire et recherche à l'hôpital). Cela peut entraîner une difficulté pour l'investigateur en charge de l'inclusion à répondre aux questions des patients alors qu'eux mêmes ne conduiront pas cette recherche.
 - Lorsque la pré-inclusion est très sélective, le nombre de patients recrutés et le nombre d'investigateurs peuvent être très importants et cela peut entraîner une grande difficulté de gestion et de contrôle de qualité.

La responsabilité du médecin dans la prescription et l'exécution de l'acte médical a été rappelée. Le fait qu'un acte soit prévu dans un protocole de recherche ne modifie en rien sa responsabilité face à son patient.

Plusieurs cas de figure ont alors été envisagés.

- Doit-on, dans certains cas, mettre en place deux protocoles : l'un pour la pré-inclusion, l'autre pour la recherche ?
- Peut-on accepter pour des risques minimes que ces pré-inclusions soient sorties du protocole de recherche proprement dit ?
- La phase de pré-inclusion doit-elle obligatoirement être qualifiée de recherche ?
- S'il est inacceptable de ne pas informer les personnes de cette pré-inclusion, comment annoncer que le patient ne sera peut-être pas retenu ?
- Faut-il faire deux consentements : l'un pour les actes nécessaires à la pré-inclusion et l'autre pour la recherche ?

Les participants à cet atelier se sont séparés avec le sentiment d'avoir soulevé de nombreuses questions auxquelles il faudra apporter des réponses claires et consensuelles.

ATELIER N°3

NOUVELLES FORMES DE RECHERCHE

Pr. G. GUY, CPP Sud-Ouest II, Angers

Dr. F. CHAPUIS, CPP Sur-Est III, Lyon

Parmi les ateliers organisés dans le cadre de colloque de la CNCP qui s'est tenu à Lyon en septembre 2009, l'un d'entre eux, consacré aux nouvelles recherches, a été ciblé sur l'éducation thérapeutique. Animé par François Chapuis et Gilles Guy, il a réuni une vingtaine de participants.

Selon la définition du Bureau européen de l'OMS (1996), l'éducation thérapeutique vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient.

Elle comprend des activités organisées, y compris un soutien psychosocial, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières, et des comportements liés à la santé et à la maladie. Ceci a pour but de les aider, ainsi que leurs familles, à comprendre leur maladie et leur traitement, à collaborer ensemble et à assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge, dans le but de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie.

L'éducation thérapeutique ne peut se confondre avec la seule information du patient, puisqu'elle implique l'acquisition de compétences de sécurité permettant au patient de sauvegarder sa vie, mais aussi des compétences d'adaptation pour améliorer sa capacité à vivre dans son environnement voire à modifier celui-ci.

L'éducation thérapeutique s'adresse aux patients atteints d'une maladie chronique (diabète, asthme) ou soumis à un traitement au long cours (anticoagulants), quelque soit leur âge ou le stade de la maladie. Même si les études permettant d'évaluer son efficacité sont actuellement peu nombreuses, on peut concevoir que s'ouvre là un champ de recherches épidémiologiques et médico-économiques lesquelles pourraient justifier la saisine des comités de protection, au même titre que les études sur les soins courants.

ATELIER N°4

ACTIVITES DELEGUEES, QUALIFICATION DES INVESTIGATEURS

Pr B. BLETTERY, CPP Est I, Dijon

Mme E. RIAL-SEBBAG ; CPP Sud-Ouest et Outre-Mer I, Toulouse

Une quinzaine de personnes étaient présentes à cette table ronde dont la très grande majorité représentait des promoteurs institutionnels ou industriels. Il apparaît d'emblée que ces problèmes sont surtout une préoccupation des promoteurs qui choisissent, avec ou sans l'investigateur principal, les personnes participant à l'étude; il apparaît clairement un besoin de clarification dans les exigences des différents CPP vis-à-vis de ces problèmes.

Mais, il est rappelé que les CPP sont tenus de vérifier la qualité des participants à l'étude.

- Quel investigateur ?

Au terme de la loi (Article L1121-3)

Les recherches biomédicales ne peuvent être effectuées que si elles sont réalisées dans les conditions suivantes :

-sous la direction et sous la surveillance d'un médecin justifiant d'une expérience appropriée ;

-dans des conditions matérielles et techniques adaptées à l'essai et compatibles avec les impératifs de rigueur scientifique et de sécurité des personnes qui se prêtent à ces recherches.

Dans les sciences du comportement humain, une personne qualifiée, conjointement avec l'investigateur, peut exercer la direction de la recherche.

Les recherches biomédicales concernant le domaine de l'odontologie ne peuvent être effectuées que sous la direction et la surveillance d'un chirurgien-dentiste et d'un médecin justifiant d'une expérience appropriée.

Par dérogation au deuxième alinéa, les recherches biomédicales autres que celles portant sur des produits mentionnés à l'article L. 5311-1 et figurant sur une liste fixée par décret en Conseil d'Etat, qui ne comportent que des risques négligeables et n'ont aucune influence sur la prise en charge médicale de la personne qui s'y prête, peuvent être effectuées sous la direction et la surveillance d'une personne qualifiée.

Les recommandations de bonnes pratiques cliniques permettent également d'identifier l'investigateur ainsi que les obligations liées à sa fonction (Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain JORF n°277 du 30 novembre 2006 page 18033).

Au cours de la discussion tout le monde s'accorde pour reconnaître l'importance du rôle de l'investigateur principal dans le déroulement de l'étude et dans la responsabilité qui en découle. Plusieurs questions sont posées sur la notion de « délégation de compétence ».

On retient que parmi les participants à une étude, il est possible de distinguer 3 catégories de personne :

- l'investigateur principal.
- les autres investigateurs définis comme étant les personnes qui informent les patients et recueillent leurs consentements, ils sont donc obligatoirement médecin.
- Les collaborateurs qui agissent par délégation et qui doivent être obligatoirement identifiés (infirmières, biologistes, internes) ce qui n'est pas toujours aisé, et dont la délégation doit toujours être précisée. Ils sont sous la responsabilité des investigateurs.

- Quelle qualification ?

Elle est indispensable, mais comment la juger ?

Même si c'est la méthode la plus utilisée, le curriculum vitae ne paraît pas une méthode parfaite, car il s'agit très souvent d'un C.V. standard très général qui ne permet pas toujours de juger de la capacité à diriger une recherche.

Faut-il que tous les investigateurs fournissent un C.V ? Les avis sont partagés, les CPP sont plutôt favorables à cette proposition, les promoteurs préféreraient que seul l'investigateur principal en fournisse un. Ce problème n'est pas tranché, mais il devra l'être pour que les pratiques soient uniformisées. Quoiqu'il en soit, avec un ou plusieurs C.V., si l'on veut que la qualification des investigateurs soit correctement appréciée il serait nécessaire :

-1 Que le contenu des documents fournis permette réellement d'apprécier les compétences en recherche de l'intéressé.

-2 Le contenu de ces documents soit adaptés à la fois au statut de l'investigateur (investigateur principal ou investigateur associé) et à l'objet de la recherche, de façon à éviter ces C.V. fleuves où on trouve tout et on ne retrouve rien, et à l'inverse les C.V. squelettiques qui ne fournissent aucune information sur les capacités de l'intéressé.

- 3 Il serait important que l'on dispose en France d'une formation au suivi des protocoles de recherche qui pourrait être le minimum exigé d'un futur investigateur pour prouver l'intérêt qu'il porte à cette activité. Ce serait un moyen clair d'apprécier les qualités des plus jeunes et des médecins généralistes qui sont pour certains protocoles des investigateurs incontournables. (Cette exigence est en train de se mettre en place en Allemagne).

- 4 Les exigences en termes de qualification doivent être adaptées à la nature du protocole (Phase 1 ou 2 ou 3 ou 4) de sa complexité et des risques encourus par le patient.

Il est rappelé que les psychologues, les chirurgiens dentistes peuvent être investigateurs principaux, mais ils doivent s'adjoindre un investigateur médecin

ATELIER N°5

LES PROTOCOLES COMBINES :

Dr J.NEIDECKER, Président du CPP Sud-est III
Dr Y. DONAZZOLO, Optimed, Grenoble et Lyon

Les protocoles combinés, protocoles qui présentent des études en plusieurs parties, ont vu leurs nombres augmenter depuis fin 2006, date d'application de la nouvelle réglementation. Il est bon de rappeler que chaque partie se comporte pratiquement comme un protocole autonome.

Il s'agit pour l'essentiel d'étude de phase I se déroulant chez le volontaire sain. Cependant quelques études cliniques de ce type sont réalisées dans des domaines très particulier comme en oncologie par exemple.

Ces protocoles sont, parfois de rédaction hâtive ce qui fait qu'il y a en fait 3 ou 4 protocoles qui sont présentés en une fois sans aucune liaison entre les différentes parties (le seul lien est finalement la molécule étudiée). Aucune synthèse n'est faite car il y a probablement deux ou trois rédacteurs ; en conséquence il existe des redites fréquentes (répétition des données précliniques et de pharmacologie, etc), des doublons et/ou incohérences administratives (assurance, numérotation des différentes parties, ...). Ces éléments rendent la lecture du protocole complet confuse et source de multiples interrogations pour le rapporteur du CPP.

Avant 2006, il faut se souvenir que les comités de l'époque (CCPPRB) n'avaient qu'un rôle consultatif et de ce fait, se sentaient moins impliqués dans le suivi de leur décision. En plus à l'époque, il y avait une sorte de discussion ou de débat assez souple qui pouvait s'engager entre un comité et l'investigateur qui était leur interlocuteur. Les comités pouvaient sans problème émettre des avis successifs assez rapidement pour chaque partie sans entraver le déroulement de l'étude.

Depuis 2006, le seul interlocuteur du CPP est le promoteur qui parfois gère l'étude de façon assez distante tout en s'opposant, pour certains d'entre eux, formellement à l'établissement de relations directes investigateur-CPP. De plus l'avis du comité doit être unique et définitif après réponse à une série de questions qui peuvent être posées à la suite de la délibération initiale. On rappelle également que les comités donnent un avis qui vaut autorisation, tout en n'ayant pas la possibilité de demander une interruption d'étude contrairement à l'autorité compétente (AFSSAPS).

Depuis 2006, les CPP ont donc vu une soumission inflationniste de ces protocoles combinés avec un ressenti variable : Protocoles liés mais incohérents, sentiment de mise devant le fait accompli, de donner une sorte de blanc seing sans aucune possibilité contrôle, absence de prise en compte du rôle des comités sur la protection des sujets lors du passage d'une partie à l'autre.

En résumé, ces protocoles entraînent un sentiment d'imprécision gênant la décision du comité qui questionne beaucoup avant de rendre un avis que, le plus souvent, il souhaite rendre favorable mais il y a beaucoup d'hésitation en raison des points décrits ci-dessus.

En conclusion, il semble que les Comités de Protection des Personnes ne soient pas opposés à ces protocoles combinés mais ils souhaitent :

-une rédaction harmonieuse du protocole avec en particulier, une suppression des répétitions inutiles et une numérotation cohérente des différentes parties ;

-une description précise dans le protocole des règles de passage d'une partie à l'autre ; -l'inscription dans le protocole d'une mention indiquant que le comité sera informé du passage d'une partie à la suivante et qu'il sera tenu informé du choix de la dose retenue lorsque cela est incertain.

ATELIER N°6

CONSIDERATIONS ETHIQUES DE LA FIN DE LA RECHERCHE

Dr A.M. DUGUET, CPP Sud-Ouest, outre-Mer II, Toulouse
M. C. DEMONFAUCON, CPP Ile-de-France VI, Paris

Étaient présentes 23 personnes à l'atelier, dont 19 membres de comités, un représentant de promoteur institutionnel, un représentant de DRRC, un promoteur industriel et une consultante.

Après l'exposé introductif, la discussion a été très riche et la présence des promoteurs a permis des échanges intéressants. La représentation géographique des comités se répartissait sur l'ensemble des régions et il y avait un bon équilibre entre les membres nouvellement désignés qui posaient des questions pertinentes et les membres plus anciens qui présentaient leur expérience et formulaient leurs souhaits. Les deux collègues étaient représentés.

L'exposé introductif a d'abord mis l'accent sur ce que l'on pouvait entendre par « fin de la recherche. La durée de l'étude, mention obligatoire réglementairement, ne donne pas une idée exacte du moment précis de la fin de la recherche. Elle peut s'entendre de différentes manières, du point de vue du volontaire sain ou malade cela correspond à la fin de sa participation, mais du point de vue de l'investigateur c'est la fin de l'étude qu'il conduit et pour le promoteur c'est la fin du protocole.

Les considérations éthiques relèvent du respect de l'autonomie de la personne qui a le droit de retirer à tout moment sa participation à la recherche, du consentement éclairé imposant l'obligation d'information satisfaisante sur la fin de la recherche et ses conséquences, et du principe de bienfaisance visant à offrir les meilleures conditions possibles, pendant et après la fin la recherche

Il est proposé aux participants d'orienter leur réflexion en deux axes, l'un sur l'information qui devrait être donnée au sujet sur ce qui est prévu à la fin de la recherche, concernant le protocole en général, et sur ce qui se passera en pratique pour lui au terme de sa participation. Le deuxième axe portera sur les possibilités de prise en charge à la fin de la recherche ou lors de l'arrêt de la recherche.

Plusieurs points ont été listés : les modalités d'accès aux résultats globaux de la recherche, publication de tous les résultats ; la poursuite du traitement qui a montré la meilleure efficacité (compassionnel) ; la question de la transition pour les recherches au long cours dont la rupture brutale peut désorienter le sujet (accompagnement psychologique) ; l'interruption de la recherche avant la fin : sortie de l'étude à la demande du participant, ou arrêt à l'initiative de l'investigateur. Modalités de gestion des effets indésirables au-delà de la fin de l'étude ; utilisation des reliquats après la fin de la recherche.

Les informations recueillies lors de la discussion peuvent se regrouper en 4 rubriques.

1) La notion de « fin de la recherche »

Cette notion passe tout d'abord par une précision à apporter au participant à une recherche sur ce qui est :

- la fin de participation,
- la fin d'étude,
- la fin de recherche,

une participation peut en effet être arrêtée alors que l'étude et/ou la recherche se poursuivent.

Proposition du groupe : ceci devrait donc être précisé dans la note d'information, avec un sous-titre dédié.

2) La modalité de mise à disposition des résultats globaux issus de la recherche

Ces résultats globaux devraient être fournis aux participants (à leur demande) et au CPP (systématiquement?) par l'investigateur.

Propositions du groupe :

- les promoteurs devraient systématiquement imposer une politique de diffusion des résultats globaux à leurs investigateurs ;
- courriers, courriels sont des possibilités de signalement et d'envoi de documents concernant les résultats de l'étude ;
- la note d'information pourrait préciser leur modalité de diffusion.

3) Prise en charge au-delà de la recherche à l'issue effective de la recherche

Propositions du groupe :

- l'investigateur devrait préciser dans la note d'information les modalités d'une éventuelle poursuite du traitement au-delà de la recherche (exemple dispositif médical testé) ; accès à un traitement compassionnel
- l'investigateur devrait préciser dans la note d'information les modalités d'accompagnement psychologique au-delà de la recherche (exemple : patients âgés isolés suivis depuis plusieurs années dans un protocole au terme duquel ils se retrouvent totalement dépourvus de suivi.
- l'investigateur devrait préciser dans la note d'information les modalités de gestion et de déclaration des effets indésirables au-delà de la fin de l'étude.
- l'investigateur doit autant que faire se peut, favoriser pour le participant un accès au traitement ayant donné le meilleur résultat. Le cas échéant, il doit préciser quelles sont les autres alternatives en fin d'étude.

Prise en charge au-delà de la recherche consécutive à une sortie avant la fin de la recherche

Quelque soit la raison de la sortie d'une recherche (à l'initiative du participant ou de l'investigateur) les mêmes recommandations que celles s'appliquant à l'issue effective de la recherche, ont été proposées par le groupe.

ATELIER N°7

ATELIER SPECIFIQUE POUR LES SECRETAIRES DE CPP

Séverine MOUSSE, Secrétaire – CPP Ouest III

La secrétaire du CPP apparaît comme un pivot important dans le fonctionnement d'un CPP. Elle collabore étroitement avec le président et assure la coordination entre les membres, les promoteurs privés et institutionnels et les autorités compétentes. Elle intervient également comme conseil aussi bien auprès des jeunes chercheurs peu informés de l'aspect réglementaire de la recherche qu'auprès des membres non initiés arrivants dans le comité. Ainsi, en plus de qualités méthodiques, la secrétaire d'un CPP dispose de qualités relationnelles afin d'apporter des informations adaptées à chaque interlocuteur.

Après un rapide tour de table, nous avons pu constater de grandes disparités concernant les statuts des secrétaires et leurs tâches allouées. Certain(e)s sont cadres administratifs, cadres techniques, secrétaires médicales, attachés de recherche clinique et d'autres sont simplement agents administratifs. Certain(e)s exercent leur activité à temps plein, 80 %, 50 % en fonction de l'activité du CPP. Les travaux sont également différents rendant des responsabilités plus ou moins étendues transformant la secrétaire en véritable assistante.

En réunissant nos expériences parfois datant de l'ouverture des CCPPRB, nous soulignons aux représentants de la CNCP, afin de travailler dans une politique de qualité, les points suivants :

- Participer à l'élaboration du référentiel et être reconnue en tant que telle,
- Acquérir un temps de secrétariat supplémentaire pour les CPP organisateurs de colloque,
- Se réunir lors de journées de formations spécifiques dans le but d'harmoniser nos méthodes de travail,
- Conserver chaque année, cet atelier de secrétaire pour vérifier l'évolution de chacune, échanger des idées, former et informer les nouvelles recrues et éventuellement être représentées au sein du bureau de la CNCP. L'isolement de chacune pouvant être un indicateur de démotivation.

Nous remercions la CNCP de cet atelier et espérons ainsi attirer d'autres collègues lors de prochains colloques.

CONCLUSIONS DU COLLOQUE ET PERSPECTIVES

Dr E. FRIJA-ORVOEN, Présidente de la CNCP

Centré sur le risque dans la recherche, ce colloque a été dynamique et riche d'enseignements.

S'il apparaît que les essais de phase 1 sont forcément à risque pour un bénéficiaire qui ne peut être que collectif, nous avons pu mesurer, à travers l'expérience qui nous a été rapportée, que les contraintes réglementaires imposées à ces essais permettent de limiter le nombre d'accidents observés lors de leur réalisation. Améliorer encore la transparence sur les effets sérieux et graves observés en phase 1 concourrait à une meilleure protection des volontaires.

Pour les participants aux protocoles, le risque s'exprime à travers l'information qui lui sera donnée. Pour les comités, l'appréciation du risque impose d'abord un travail de réflexion sur la recherche elle-même, travail centré sur le nécessaire équilibre entre le risque, incontournable, et les bénéfices, incertains ou difficiles à mesurer. Tout doute dans ce domaine doit bénéficier au volontaire.

De l'analyse à l'expression écrite, il s'avère parfois difficile de concilier exhaustivité, qui rassure et protège le chercheur, le promoteur, et clarté et compréhension de l'information, éléments nécessaires à une décision de participation que l'on voudrait la plus « éclairée » possible.

Dans cette démarche, le patient avec sa fragilité, sa vulnérabilité doit rester au centre de la réflexion. L'apport des proches dont la personne de confiance, le temps de la réflexion donné à la personne sollicitée pour la recherche sont autant d'éléments importants à considérer. L'objectif est de permettre un dialogue de qualité et d'aboutir à une relation adaptée dans un partenariat réel avec chaque personne concernée.

Avec les tables rondes qui ont suivi, nous avons pu réfléchir aux différentes catégories de recherche, observationnelle, recherche biomédicale, recherche en soins courants, collections d'échantillons biologiques et au rôle des CPP pour chacune de ces catégories.

Cette réflexion s'inscrit dans la droite ligne de l'évolution proposée par le projet de loi Jardé qui vise à renforcer l'action des CPP en leur confiant l'analyse de l'ensemble des projets de recherche. Éviter les conflits d'intérêt, c'est d'abord cerner leurs limites avant d'en faire la déclaration, déclaration obligatoire pour tout membre de comité.

Ces limites nous ont été rappelées. Plus que l'absence totale de conflits d'intérêt, bien difficile à obtenir, et qui pourrait s'avérer délétère en empêchant des compétences utiles de s'exprimer, c'est à leur gestion qu'il faut s'attacher en particulier pour éviter toute partialité dans l'analyse des dossiers de recherche.

Avec des thèmes très divers, les ateliers sont toujours le lieu de discussions animées. La séance de restitution a permis à tous d'en profiter grâce à chaque synthèse.

De ce colloque riche en échanges, nous retiendrons aussi la convivialité et nous remercions les comités de l'interrégion sud-est pour son organisation.

Réfléchir aux perspectives nouvelles qui s'ouvrent pour les comités, poursuivre le travail des ateliers, mettre en place la formation des membres plusieurs fois évoquée lors des colloques précédents, tels doivent être nos objectifs pour l'année à venir. Souhaitons que nous retrouvions nombreux au prochain colloque pour des échanges toujours amicaux et fructueux.

"Se constituer sur le différent, sur le multiple, sur l'universel..."

Le rôle des CPP est de mettre en oeuvre la protection de la personne se prêtant à la recherche biomédicale, dans l'objectif de préserver la dimension éthique de notre société démocratique et pluraliste dans son approche de l'homme. De nouveaux savoirs et techniques, le dynamisme de la recherche scientifique, les forces du marché, le souci de juste allocation des ressources, ainsi que les demandes de la société, mettent les acteurs de la recherche en santé dans des situations confuses. Le colloque annuel de la CNCP a été organisé en 2009 par les Comités de Protection des Personnes de l'inter-région Sud-Est. Leurs membres ont voulu des rencontres et des partages d'expériences entre acteurs venus d'horizons divers, engagés dans l'ensemble du monde de la recherche. Par regards croisés, ils adoptent les principes d'incertitude et de complexité. Ils s'interrogent sur l'éthique interculturelle résultant d'une interaction à géométrie variable entre nos appartenances à différents groupes humains - culturels, sociaux, professionnels... Tous partagent la conviction que la vie en général et la vie humaine en particulier ne sont pas des réalités monolithiques. En effet, chaque être humain résulte des relations tissées avec l'Autre, s'enrichissant personnellement à travers chacune d'entre elles, s'ouvrant ainsi progressivement à toute l'humanité dans sa diversité. Tout au long de leurs journées annuelles comme durant les patientes délibérations sur lesquelles se fondent leurs avis, les membres de CPP respectent ainsi la singularité des situations en fonction de leur ouverture sur l'universel.

François CHAPUIS

Coordonnateur du Comité d'Organisation du Colloque organisé en 2009 par les CPP de Clermont-Ferrand, Grenoble, Lyon et Saint-Étienne."