

18^{ème} COLLOQUE DE LA CNCP
CONFERENCE NATIONALE DES CPP

LYON

16/17 SEPTEMBRE 2009

QUALIFICATION DE LA RECHERCHE

La première question qui s'impose à un membre d'un CPP qui se voit confier un dossier à expertiser, est précisément de l'identifier, le qualifier

Démarche réglementaire donc incontournable, qui obère la réflexion permettant d'apporter un jugement raisonné.

Ce jugement sera en appui sur l'examen :

d'un protocole minutieusement élaboré, positionnant clairement les objectifs visés, et tenant compte de la protection indispensable et comprise des participants.

En conséquences de quoi il faut pouvoir juger de :

- la pertinence de la recherche par rapport à l'état des connaissances,
- sa faisabilité par les personnes qui en ont la charge et les moyens mis en œuvre,
- la protection et du respect de ceux proposés pour cette recherche

EN MATIERE DE RECHERCHE, DE QUOI PARLE-T-ON ?

Se repérer n'est pas aussi simple !

On parle de :

- recherches épidémiologiques,
- recherches biomédicales,
- recherches sur le médicament,
- soins courants,
- collections....

→ **Quels liens entre ces diverses catégories ?**

→ **Quelles sont les spécificités de chacune d'elle ?**

Dans certains cas l'objectif des recherches conduira à intervenir de façon invasive - au sens médical - chez le patient d'une manière ou d'une autre :

On parlera de **recherches interventionnelles.**

Pour d'autres types de recherches il s'agira d'investigations à partir de dossiers, d'enquêtes sans la moindre intervention chez le patient.

On parlera de **recherches non interventionnelles.**

NON INTERVENTIONNELLES : l'épidémiologie

- On est dans l'observation, pour étudier :
 - ✓ la fréquence de la maladie,
 - ✓ les facteurs la favorisant,
 - ✓ les facteurs la déclenchant,
 - ✓ les facteurs prédictifs de la pathologie considérée etc..
- 2 cas possibles :
 - ✓ L'investigateur observe mais n'intervient pas,
 - ✓ L'investigateur choisit les sujets selon certains critères.
- Les observations permettent un traitement statistique significatif,
- Les observations permettent de valider une hypothèse.

Les études mises en œuvre sont spécifiques et seront dites :

Transversales

avec collecte des renseignements de façon rétrospective ou prospective, dans le but de :

- ✓ cerner un problème de santé publique (**prévalence**)
- ✓ connaître de façon prédictive les facteurs responsables de la maladie.

L'apport diagnostique dans ce type d'étude est évident.

Elles sont de durée variable, les biais de sélection sont nombreux.

De cohortes

rassemblant des sujets présentant une maladie commune ou un aspect commun au sein de la même pathologie.

Ces études renseigneront sur **l'incidence** et les facteurs présumés de risques.

Elles peuvent être rétrospectives ou a posteriori,

Il s'agit d'études intéressantes, difficiles, longues avec pertes de cas.

De cas témoins

on procédera par comparaison pour, par exemple, étudier un facteur de risque entre 2 groupes, l'un atteint de la maladie, l'autre indemne.

Cette étude ouvre sur une recherche de **causalité, de facteurs de risques.**

La difficulté résidera dans le choix des témoins.

NON INTERVENTIONNELLES : collections

Il s'agit de prélèvements réalisés et conservés dans l'esprit de réaliser une échantillothèque, à partir de :

- ✓ tissus,
- ✓ déchets chirurgicaux,
- ✓ sang,
- ✓ LCR,
- ✓ urine,
- ✓ ascite,
- ✓ biopsies.

La loi de bioéthique août 2006, régit cette pratique.

Si la collection entre dans un projet de Recherche Bio Médicale (RBM) aucune procédure supplémentaire n'est à envisager.

Si la collection a pour finalité une recherche autre que bio médicale, elle entre dans les recommandations de la loi bioéthique.

Alors la collection doit être :

- ➔ Déclarée au ministère de la recherche,
- ➔ Déclarée à la CNIL,
- ➔ Obtenir un consentement éclairé et particulier en cas de recherche génétique.
- ➔ Avis du CPP.

En résumé

Une recherche clinique non interventionnelle sur collection de prélèvements peut, ressortir :

- ✓ de la RBM
- ✓ des soins courants, (loi bioéthique 08/04),
- ✓ d'un simple souci de collection, pour éventuel usage ultérieur,
- ✓ d'une finalité directement médicale.

INTERVENTIONNELLE : Recherche Bio Médicale

La Recherche Bio-Médicale (RBM) se définit donc comme « une recherche organisée et pratiquée sur l'humain en vue de développer les connaissances biologiques ou médicales »

Pouvoir démontrer une amélioration du soin, contraint dans une démarche comparative par rapport à une pratique habituelle, à intervenir chez le patient (loi de santé publique 2004) par exemple en :

- ➔ administrant un nouveau médicament en comparaison avec le médicament de référence ou un placebo,
c'est la recherche sur le médicament
- ➔ évaluant une **technique chirurgicale nouvelle**, plus précise, moins agressive, se voulant plus performante,
- ➔ évaluant la performance d'un **dispositif implantable nouveau**

Remarque

A ces 3 cas de figures est **attachée la notion de nouveauté**. avec une recherche d'efficacité accrue et limitation des effets secondaires.

CAS PARTICULIER DE LA RECHERCHE SUR LE MEDICAMENT

La recherche sur le médicament est particulièrement encadrée et codifiée.
Ainsi devra t elle satisfaire à plusieurs spécificités :

En effet l'essai pourra être :

- Ouvert
- Simple aveugle : seul le patient ne sait pas s'il reçoit le placebo ou le médicament testé,
- Double aveugle : patient et personnels soignants sont ignorants.

L'essai pourra être :

→ **Non randomisé** : (pas de tirage au sort) néanmoins constitution de 2 groupes, avec comparaison géographique (ex :groupe en France et en Angleterre par exemple) comparaison dans le temps (avant l'emploi du médicament X et après son utilisation).

→ **Randomisé** : avec constitution de 2 groupes, par tirage au sort.

L'un reçoit le nouveau médicament, l'autre le médicament de référence, ou le placebo, dans le but de rechercher l'efficacité du nouveau médicament dans le cadre organisé de la recherche clinique

Parfois la randomisation est impossible ou artificielle,

exemple : vérifier l'efficacité d'un médicament nouveau administré une fois par mois, contre le médicament de référence d'usage quotidien induit des biais au niveau de la randomisation et de « l'aveugle »

→ dans une étude dite en « cross over » le patient est son propre témoin :
il prendra le nouveau médicament pendant un temps défini, après avoir observé un repos précis, période dite « wash out » il prendra le médicament de référence.

RECHERCHE SUR LE MÉDICAMENT (suite)

La recherche clinique sur le médicament implique de connaître dans quelle phase on se trouve parmi les 4 phases de développement du médicament.

Phase I : sur volontaires sains :

tolérance et recherche de la dose maximale tolérée avec appui des études pharmacocinétiques ADME du médicament soit :

son Absorption
sa Distribution
son Métabolisme
son Elimination

Phase II : sur un petit nombre de patients,

étude d'efficacité (IIa)
et de détermination de la posologie (IIb).

Phase III : menée sur un grand nombre de patients pour comparer l'efficacité par rapport à un produit de référence ou un placebo.

Phase IV : elles s'élaborent après l'obtention de l'AMM et sont centrées sur la pharmaco-vigilance.

Cette recherche dans les phases I,II,III

n'est pas toujours dénuée de risques,

implique des notices d'information claires, en langage simple, si possible

informatives sans trop d'aspects possiblement négatifs pour le patient, tout en étant **vrai**.

Toute la difficulté réside dans un équilibre à trouver, pour une protection du promoteur le mettant à l'abri de toute démarche en justice de la part du patient et l'adhésion de ce dernier

Mais il faut néanmoins se prémunir d'un jeu inégal où le patient dans les grandes pathologies, vulnérables et cultivant la politique de l'espoir et du « foutu pour foutu » est prêt à tout.

La notice d'information et sa rédaction doit être objet d'une grande attention.

INTERVENTIONNELLE : le soin courant

Le positionnement de la recherche clinique dans l'esprit loi de santé publique écarte de son champ une recherche interventionnelle portant sur :

- ✓ l'évaluation d'actes habituels,
- ✓ de combinaison d'actes,
- ✓ de stratégies médicales de pratique courante, objet pourtant d'un consensus de la part des professionnels, mais méritant néanmoins d'être explorée, et évaluée (Loi recherche 2006)

N'entre pas dans cette catégorie toute recherche incorporant une notion d'innovation, d'obsolescence ou de comparaison avec idée de supériorité possible de la technique étudiée.

Ainsi un positionnement de valeur « le mieux que.. » exclut l'étude de cette classe.

Cette recherche peut porter sur :

- Des stratégies médicales, diagnostiques , thérapeutiques (médicaments exclus)
- Des pratiques chirurgicales,
- Des soins infirmiers,

La preuve du caractère habituel, assortie d'un consensus professionnel, avec enquête de pratiques, est indispensable.

- Cette recherche ne doit faire courir aucun risque supplémentaire,
- Elle peut être randomisée,
- Elle peut nécessiter des examens de surveillance obligeant à des prélèvements sanguins, à faire appel à des techniques d'imagerie, et des consultations spécifiques, d'où son aspect interventionnel.

- ✓ Elle implique une notice d'information précise et détaillée avec possibilité à chaque instant de se retirer de l'essai.
- ✓ Une traçabilité de l'information et du déroulement de l'étude est exigée.
- ✓ Un avis CPP

S'il en découle une « collection » il faudra se soumettre aux exigences propres aux collections.

POUR SE RESUMER

La recherche se classe en :



Interventionnelle

Avec 2 subdivisions

- RBM avec notion d'innovation, de nouveauté
- Soins courants (loi recherche 2006) le champ d'application est défini par le titre même, excluant tout aspect innovant.

Non Interventionnelle

avec

- Epidémiologie
- Constitution de collections

POUR SE RESUMER (suite)

Caractéristiques de la recherche non interventionnelle,

- ✓ sur l'individu, elle obéit à la loi de santé publique
- ✓ sur des données, elle se réfère à la loi CNIL
- ✓ sur des prélèvements, elle se réfère à la loi bioéthique.

En ce qui concerne **l'épidémiologie** les CPP peuvent être sollicités surtout si des publications sont en projet.

Pour ce qui est des « **collections** » les CPP sont concernés avec attention toute particulière à porter au niveau de l'information et du recueil de consentement.

Une information précise de la personne se prêtant à la recherche est indispensable.

- Pas de nécessité de prise d'assurance.

Caractéristiques de la recherche interventionnelle,

par conséquent sur individu interpelle fortement les CPP pour :

- s'assurer que les droits des participants à l'étude sont protégés,
- que l'accent soit mis sur ce qui profite directement aux patients en matière de soins. (Déclaration d'Helsinki)
- que la recherche se déroule selon les BPC

- Nécessité absolue d'une assurance.

Face aux dossiers proposés que devons nous faire ?

- 1) Savoir si le dossier soumis est dans le champ d'intervention du CPP,
- 2) Qualifier le dossier ou le requalifier selon les objectifs visés ,
- 3) Vérifiez la pertinence de la recherche en portant un regard attentif sur l'antériorité des recherches dans le domaine,
- 4) Vérifiez la cohérence entre les divers document (participants, durée, prélèvements justifiés....).
- 5) Vérification par un méthodologiste des choix des méthodes statistiques et du nombre des cas requis en accord avec l'exigence de la méthode,
- 6) Porter une attention toute particulière à la note d'information dans :
 - Sa cohérence,
 - Sa clarté dans l'expression,
 - Sa façon de respecter le patient. .
- 7) Consentement éclairé : lorsque le patient signe, a-t-on la certitude qu'il a compris ?

CONCLUSION

Plusieurs interrogations se profilent face à ce survol, pour nous, **représentants de patients**

Face aux collections

Le principal regard que nous pourrons porter sera de veiller à ce que tout soit fait avec l'accord compris du patient. Cette démarche est pour lui sans bénéfice si ce n'est un engagement citoyen et de générosité.

Face à la recherche biomédicale

La notion de thérapeutique innovante est le pivot de cette recherche. Il y a évidemment une réelle difficulté à évaluer, à mesurer le degré d'innovation.

Face à la recherche sur le médicament

La lecture de la grille d'analyse implique un certain nombre de connaissances des mécanismes spécifiques à décliner, pour obtenir l'AMM.

Face à la recherche en soins courants

C'est peut-être le point le plus délicat auquel nous seront confrontés. En dépit d'une lecture attentive des divers documents, se plonger dans les techniques et stratégies médicales et chirurgicales - et les comprendre - représente une prouesse et demande un « goût » prononcé pour la « chose médicale »

CONCLUSION (suite)

Alors la présence d'un représentant des usagers a-t-elle un sens ?

➔ Au plan scientifique :

La pertinence de la recherche est expertisée par différentes instances compétentes (AFSSAPS, collège scientifique).

➔ Mais une autre dimension est à prendre en compte.

Dans le cadre des essais thérapeutiques à visée recherche, on s'adresse le plus souvent à des *individus fragiles, en grande vulnérabilité*.

Le rôle précis des représentants des usagers au sein des CPP est alors essentiel pour intégrer un autre regard en :

- ✓ ouvrant une **fenêtre sur la société**,
- ✓ regardant au prisme de la **sagesse** l'utilité d'un essai risqué, qui doit échapper à la simple « libido publicandi »
- ✓ s'assurant que **rien n'est laissé au hasard** en matière de protection des personnes, de leur droits, de leur dignité, de leur bien-être.
- ✓ se souciant de la **clarté de l'information et de sa compréhension**, pour respecter totalement la liberté de choix du patient (loi du 04/03/2002)
- ✓ se préoccupant d'une **pertinence éthique**, et ce terme prend ici sa pleine valeur de « morale active entre compassion et raison ».

Cette mixité des compétences, si elles doivent être, pour le collège 2, enrichies, est une vraie richesse, dans l'esprit d'adopter une position réfléchie, n'entravant pas une recherche - si importante - tout en appréciant le risque mesuré.