



HAL
open science

Ethique de la recherche : Evaluation des protocoles de recherche par les CPP : équilibre entre les critères scientifiques et la protection des personnes

Anne-Marie Duguet

► To cite this version:

Anne-Marie Duguet. Ethique de la recherche : Evaluation des protocoles de recherche par les CPP : équilibre entre les critères scientifiques et la protection des personnes. *Ethics, Medicine and Public Health*, 2020. halshs-04594104

HAL Id: halshs-04594104

<https://shs.hal.science/halshs-04594104v1>

Submitted on 30 May 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Ethique de la recherche
Evaluation des protocoles de recherche par les CPP : équilibre entre les critères scientifiques et la protection des personnes

Anne-Marie Duguet
Maitre de Conférences Emérite UMR/INSERM 1027 Faculté de médecine Université Paul Sabatier Toulouse

La recherche médicale contribue au progrès du savoir pour l'individu mais aussi pour la société. Sa finalité est diverse, elle fait progresser les connaissances biologiques et médicales, les mécanismes de fonctionnement de l'organisme normal ou pathologique, l'efficacité et la sécurité de réalisation d'actes ou de l'utilisation de produits dans un but de diagnostic de traitement ou de prévention d'états pathologiques.

L'éthique de la recherche s'est construite par étapes qu'il convient de replacer dans le contexte historique et culturel. Elle n'a pas suivi la même orientation en France et en Amérique du Nord. L'éthique médicale a débuté en France dans un système de soins basé sur la déontologie avec une approche paternaliste de la protection de la santé. Il existait alors des comités d'éthique clinique centrés sur les nouvelles techniques [1](assistance à la procréation, greffes d'organes, diagnostic prénatal etc.), dans ce contexte, les comités d'éthique de la recherche sont apparus vers 1970. La recherche sur les médicaments est longtemps restée intimement liée aux soins, encadrée en 1972 par une réglementation basée sur le principe que l'état doit protéger la santé de ses citoyens. Depuis la loi Huriet-Sérusclat de 1988, les essais cliniques des médicaments sont intégrés l'organisation des recherches biomédicales est encadrée par la loi, rendant contraignants en France certains principes éthiques appliqués en Amérique du Nord sous forme de recommandations professionnelles (soft law).

I- Contexte historique de l'éthique de la recherche : de la médecine expérimentale à la recherche sur la personne humaine

L'éthique de la recherche

Répondant à la prise de conscience des conditions inhumaines des expériences pratiquées dans les camps de concentration, le code de Nuremberg édicte les principes de base pour les expérimentations sur l'homme : elles se justifient pour le bien de la société, le consentement du sujet doit être volontaire, sans contrainte ou coercition et le sujet est libre d'interrompre l'expérimentation à tout moment. L'expérience doit être conduite par une personne qualifiée et éviter toute souffrance.

L'Association Médicale Mondiale qui regroupe de représentants des associations de spécialités médicales dans le monde, a adopté en juin 1964 la déclaration d'Helsinki. Il s'agit d'un énoncé de principes applicables à toutes les recherches impliquant les êtres humains. Initialement destinée aux médecins, elle est devenue la référence internationale majeure pour les chercheurs partout

dans le monde qui déclarent que leurs protocoles en respectent les dispositions. Elle énonce que l'objectif premier de la recherche médicale est de comprendre les causes, le développement et les effets des maladies et d'améliorer les interventions préventives, diagnostiques et thérapeutiques. A côté des principes humanistes du respect de la vie, de la dignité, de l'intégrité, du droit à l'autodétermination, la recherche doit se conformer aux principes scientifiques généralement acceptés. Enfin, elle dispose que le protocole de recherche soit soumis à un comité indépendant d'éthique de la recherche.

Aux USA, le rapport Belmont pose en 1979 les principes éthiques et les lignes de conduite pour la protection des sujets humains de recherche : consentement, balance bénéfique/ risque de la recherche, sélection équitable des sujets. Peu après les Institutional Review Board (IRB) sont mis en place dans les établissements publics. Il s'agit plutôt de comités scientifiques, même s'ils comportent au moins un membre non scientifique.

Au Canada, le Conseil des Recherches Médicales met sur pied un comité en vue de préparer des Lignes Directrices concernant la recherche sur les sujets humains, publiées en 1987 [2]. Ces directives ont été remplacées en 1998 par l'énoncé de politique des 3 conseils qui prévoit la mise en place de comités d'éthique de la recherche (CER) qui sont locaux, indépendants et multidisciplinaires pour évaluer la validité éthique des projets menés dans leur établissement.

Recherche médicale et essais cliniques, évolution historique en France

Au XIX^{ème} siècle, la recherche médicale était liée aux soins, on cherchait des traitements pour soigner les maladies et des vaccins pour les prévenir avec pour but une amélioration de la vie pour tous (justice universelle). L'expérimentation des nouvelles techniques se faisait à l'intérieur de la relation médecin-malade. Claude Bernard [3] admet que l'on a le droit de pratiquer des expérimentations sur l'homme quand cela peut sauver la vie, guérir ou procurer un avantage personnel au patient (principe de bienfaisance).

La recherche sur un nouveau médicament a pour objectif d'apporter la preuve de l'efficacité du produit et de sa sécurité afin qu'il soit puisse être mis sur le marché sans exposer les utilisateurs à des risques. En 1972 un décret [4] organisait l'expérimentation des nouveaux médicaments, en France avec des sujets atteints de la maladie que le nouveau médicament était susceptible de traiter. Les premiers essais sur l'homme sain n'étaient pas possibles puisqu'il fallait que l'expérimentation présente un bénéfice direct pour le sujet.

En 1988, la Loi Huriet Serusclat [5] relative à la protection des personnes dépassant le cadre des essais de médicaments, autorisait dans des conditions très protectrices de conduire des recherches sans bénéfice pour le sujet, organisait la conduite des recherches biomédicales et créait les comités de protection des personnes. Contrairement aux comités d'Amérique du Nord, ces comités étaient indépendants des établissements et constitués de membres nommés sur proposition des institutions de recherche ou d'enseignement, des universités, des autorités de justice, des organisations professionnelles.

En 2012 la loi Jardé [6] vient compléter le dispositif existant, c'est principalement une loi sur la recherche mais qui a toutefois conservé aux comités le titre de CPP Comités de protection des personnes et a élargi leur compétence reconnaissant ainsi leur rôle dans toutes les recherches conduites sur la personne humaine.

Création et évolution des Comités de Protection des Personnes

Les Comités Consultatifs de Protection des Personnes qui se prêtent à la Recherche Biomédicale (CPPRB) ont été mis en place par la loi Huriet-Sérusclat. Initialement l'avis rendu par les comités était consultatif et les recherches biomédicales étaient placées sous un régime déclaratif, le médecin investigateur ayant la charge de déclarer la recherche aux autorités administratives (AFSSAPS : autorité de sécurité des produits de santé), avec l'avis du CCPPRB.

Les dispositions de la directive européenne 2001/20/CE sur les essais cliniques de médicaments [7] et la loi du 9 Août 2004 relative à la politique de santé publique [8] ont profondément modifié la composition et le fonctionnement des comités, en introduisant des représentants des associations de malades et en passant à un régime d'autorisation par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament.

Actuellement les Comités de Protection des Personnes sont composés de 14 membres titulaires, et 14 suppléants répartis en 2 collèges. Le premier collège comprend des scientifiques, médecins et des professionnels de santé : 4 personnes ayant une connaissance approfondie en matière de recherche dont 2 médecins et un biostatisticien ou épidémiologiste, un médecin généraliste, un pharmacien hospitalier, un infirmier. Le deuxième collège est composé de membres de la société civile : une personne qualifiée pour les questions d'éthiques, un psychologue, un travailleur social, deux personnes qualifiées en matière juridique et deux représentants des associations de malades.

Un quorum minimum de 7 membres est nécessaire pour siéger dont 3 du premier collège, comportant obligatoirement le biostatisticien, et 3 du deuxième collège dont obligatoirement un représentant des associations de malades. Ces 2 membres sont indispensables pour établir un équilibre entre les deux collèges le biostatisticien d'une part pour évaluer la méthodologie scientifique du protocole et le représentant des associations pour garantir la protection des personnes.

Mission des CPP : protection des personnes et analyse du protocole

Le CPP procède à une analyse du protocole et des garanties pour les sujets dans la conduite de la recherche [9] La protection des personnes et des participants à la recherche est l'axe majeur de la mission du comité qui doit vérifier également l'adéquation des informations et la procédure de recueil du consentement. La pertinence de la recherche et le caractère satisfaisant de la balance bénéfice risque sont évalués, ainsi que l'adéquation des objectifs et des moyens. Le comité s'assure enfin des modalités de la protection des données [10].

Tous les membres participent à l'analyse et à la discussion qui aboutit à l'avis motivé, le collège 1 composé de scientifiques et de professionnels de santé a une capacité d'analyse scientifique prépondérante et la présence indispensable d'un spécialiste de la méthodologie est garant de la qualité de l'analyse. La protection des personnes est l'affaire de tous les membres du comité mais la présence du représentant des associations de patients garantit la mise en œuvre de la

protection dans la conduite du protocole, le collège II est généralement beaucoup plus orienté vers l'analyse des formulaires d'information et la vérification des pièces justificatives des obligations légales (assurances, autorisation de lieux etc...).

1) Protection de la personne

Les sujets sont libres de se soumettre à la recherche et de se retirer à tout moment (volontariat), ils doivent être informés des alternatives thérapeutiques existantes et de tous les éléments qui pourraient leur permettre de connaître les risques de la recherche.

La fiche d'information est le document essentiel puisqu'il présente le protocole mais aussi le cadre dans lequel la recherche sera conduite et la liste des garanties et documents respectant les droits des sujets.

Les modalités du recueil du consentement sont précisées avec toutes les particularités de la législation française, c'est pourquoi, dans les projets internationaux multicentriques, alors que le protocole est le même dans tous les pays, la fiche d'information est adaptée aux préconisations particulières à la France.

Une protection générale

Le cadre de la loi apporte une protection générale : le bénéfice de l'individu prime sur ceux de la science ou de la société [11], pour les recherches présentant des risques l'investigateur qui conduit la recherche est obligatoirement un médecin. L'analyse des prérequis scientifiques dans la littérature évite que les patients ne soient pas être exposés à des recherches inutiles. La loi « Bertrand » sur la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé insiste sur la nécessaire transparence des liens d'intérêts, renforce la protection des patients dans la recherche [12].

En cas de dommages du fait de la recherche, ils sont indemnisés, une assurance est obligatoire pour le promoteur. Les effets indésirables graves de la recherche sont déclarés aux comités qui évaluent s'il est nécessaire d'informer les sujets qui se prêtent à la recherche. Les bases de données regroupant les protocoles des essais sont consultables par les associations de patients.

Une protection individuelle

Le sujet est informé qu'un examen médical préalable à la recherche est prévu par le protocole afin de s'assurer que l'état de santé du sujet lui permet d'être inclus dans la recherche.

Selon de type de personnes incluses dans les protocoles, il existe une protection spécifique pour les personnes vulnérables et incapables avec des modalités particulières d'information et de recueil du consentement, auxquelles les comités et les associations de malades sont particulièrement attentifs.

La vie privée est protégée au travers des données personnelles collectées pendant la recherche et la mention des origines ethniques sont des données sensibles protégées par le RGPD en Europe. Les CPP s'assurent que les sujets sont informés des risques d'atteinte à la vie privée si les données sont traitées dans un pays hors de l'Union Européenne qui ne dispose pas du même niveau de protection et que leur consentement au transfert est recueilli.

Pour les données génétiques, le comité veille à ce qu'un consentement express écrit soit recueilli.

2) l'analyse scientifique

L'objectif d'un protocole de recherche est de démontrer une hypothèse scientifique en se basant sur les données de la science (prérequis). Une méthodologie rigoureuse est nécessaire en fonction du type de recherches et des objectifs, avec des critères de jugement et la justification du nombre de sujets. Le protocole prend en compte les principes scientifiques généralement acceptés, fondés sur une connaissance approfondie de la littérature scientifique.

Pour les essais sur les médicaments, l'évaluation doit être conforme à la réglementation européenne pour le médicament en vue de la mise sur le marché, en fonction des différentes phases des essais [13].

3) Evaluation des risques

La Loi Jardé prévoit que les CPP analysent les protocoles en fonction des risques décroissants dans les 3 catégories de recherches sur la personne humaine [14].

Si les recherches présentant un risque (catégorie 1 dont les essais de médicaments [15]), elle nécessite l'avis du CPP et l'autorisation de l'ANSM. Le consentement est recueilli par écrit et l'investigateur est obligatoirement un médecin.

Pour les recherches entraînant des risques et contraintes minimales (catégorie 2), le consentement est donné oralement, et la recherche peut être conduite par une personne qualifiée, la soumission au CPP est une procédure allégée, le CPP se réunit en comité restreint.

Enfin, les recherches non interventionnelles qui ne présentent aucun risque puisqu'elles ne modifient pas la prise en charge habituelle du sujet (catégorie 3) le consentement n'est pas recueilli une non opposition suffit après une information adéquate. Ces recherches peuvent être dirigées également par une personne qualifiée et bénéficient de la procédure allégée.

Le promoteur soumet le projet au CPP dans l'une des 3 catégories, si ce dernier estime que le niveau de risque du protocole n'est pas correctement pris en compte, il peut demander la requalification de la recherche dans une autre catégorie. La loi Jardé a mis un terme aux hésitations des promoteurs qui ne savaient pas si leur protocole devait être ou non soumis au CPP, avec les 3 catégories désormais tous les protocoles impliquant des êtres humains doivent recueillir l'avis d'un CPP.

Les liens des CPP avec l'ANSM

Les CPP assurent la protection des personnes et leur avis favorable motivé est indispensable avant de débiter la recherche qui doit par ailleurs avoir reçu une autorisation de l'ANSM. L'agence est garante de la qualité et de la sécurité des recherches et s'assure que les garanties réglementaires soient respectées. Les comités reçoivent des informations au sujet des événements indésirables graves qui peuvent survenir pendant la recherche et peuvent communiquer avec l'ANSM à leur sujet. Leur rôle est alors, si le comité l'estime nécessaire de demander à l'investigateur d'informer les personnes et éventuellement de recueillir un nouveau consentement.

Quelques remarques pour conclure

Les IRB et les CER en Amérique du Nord, tout en respectant les principes généralement acceptés en éthique de la recherche, s'appuient sur le principe d'autonomie et accordent une importance majeure au consentement, le sujet ayant la possibilité de refuser de participer à la recherche.

En France le consentement est déterminant, mais ne constitue pas une protection suffisante. Sous couvert d'autonomie et de liberté de consentir du sujet, le consentement éclairé recueilli après une information portant sur tous les risques oblige le patient à s'engager et à accepter des contraintes dont parfois il n'évalue pas la portée. En France le rôle des CPP est de s'assurer que le sujet consent avec des modalités loyales [16].

Les garanties pour la protection des personnes imposées par la loi Huriot-Serusclat depuis 1988, évaluées par les CPP s'ajoutent aux précautions requises par l'éthique de la recherche. On doit reconnaître que ces dispositions protectrices qui font la spécificité et l'originalité de l'organisation des recherches ont été maintenues et élargies dans les missions des CPP, dont l'indépendance s'est vue accrue par un tirage au sort de la répartition nationale des dossiers, prévu par la Loi Jardé.

Références

1 Christian Byk L'irrésistible ascension des comités d'éthique (en France) Médecine & Droit 2013 (2013) 9-11

2 Hubert Doucet « l'éthique de la recherche » Les Presses de l'université de Montréal 2002, p125

3 Claude Bernard « Introduction à l'étude de la médecine expérimentale »

4 Décret 72-1062 du 21 Novembre 1972

5 Loi 88-1138 Relative à la protection des personnes qui se prêtent aux recherches biomédicales 20 décembre 1988

6 Loi 2012-300 relative aux recherches impliquant la personne humaine

7 Claude Dubray , Patricia Maillère, Alain Spriet, et collaborateurs Conduite des essais cliniques de médicaments au niveau européen depuis la directive européennes essais cliniques. Revue des aspects réglementaires et pratiques dans différents pays. Thérapie 2007 Mai-Juin 193-97

8 C.Manaouil,A .Werbrouk,A.Cordier,O.Jardé La recherche biomédicale en France, cadre législatif et réglementaire. Ethique et santé 2007 ;4 :159-164

9 Art L.1123-7 CSP

10 Frédérique Lesaulnier Recherches en santé et protection des données personnelles à l'heure du Règlement Général relatif à la Protection des Données Médecine & Droit 2019 103-111

11 Art L 1121-2 CSP

12 Jean-François Laigneau Sécurité des patients et développement des recherches : de la loi Bertrand à la loi Jardé. *Médecine & Droit* Novembre décembre 2012 (117) :163-169

13 Dominique Deplanque et collaborateurs Loi Jardé et règlement Européen sur les essais de médicaments : harmonisation et mise en œuvre des nouvelles réglementations *Thérapie* (2017)72, 63-71

14 Marie-Catherine Chemtob-Concé, Anne Cailleux L'impact des nouvelles dispositions de la loi relative aux recherches impliquant la personne humaine *Médecine & Droit* 2013 (2013) 30-35

15 Claire Demiot La protection des personnes participant aux essais cliniques *Actualités pharmaceutiques* n° 565 avril 2017 p 34

16 R. Chvetzoff Quels enjeux et quelle éthique pour les comités d'éthique ou de protection des personnes au XXI^e siècle ? *Ethics, Medicine and Public Health* (2019) 10, 76-79