



Comités de protection des personnes : affirmer leur rôle éthique et scientifique

Pour les besoins de la connaissance en général et pour étudier les médicaments avant leur commercialisation à grande échelle en particulier, il est utile pour la collectivité que des personnes se prêtent à des recherches biomédicales. Cette participation présente des risques pour ces personnes, sans bénéfice certain. Elles doivent donc être protégées.

Après le procès des médecins nazis auteurs d'expériences sur des détenus de camps de concentration, il a été affirmé qu'une recherche médicale ne pouvait être éthique et acceptable que si la personne avait manifesté un consentement libre, après avoir été clairement informée des enjeux de la recherche (1,2,3). Ce principe, déjà au cœur de la loi Huriet-Sérusclat, est au cœur de sa révision et de la Directive européenne sur les essais cliniques (voir ci-contre) (4,5,6).

LE CONSENTEMENT NE SUFFIT PAS.

Le caractère éthique d'une recherche ne s'arrête pas à la notion de consentement, et il est vraisemblable que la collectivité élargira à l'avenir ses exigences en la matière. Est-il éthique par exemple d'inclure des personnes dans un essai qui cherche à répondre à une question dont on connaît déjà la réponse (une énième comparaison médicament X contre placebo, par exemple) (a) ? Est-il éthique d'inclure des patients dans un essai dont le protocole est si fragile que l'on ne pourra rien déduire des résultats de l'essai (puissance statistique insuffisante de l'essai, par exemple) ? Est-il éthique que les résultats d'essais auxquels des patients ont participé en étant motivés par l'intérêt général ne soient pas publiés ? Est-il éthique d'inclure des patients dans un essai versus placebo, lorsqu'il existe un traitement de référence ?

DES ENJEUX FINANCIERS MAJEURS.

On comprend que les firmes pharmaceutiques ne plaident guère pour que la collectivité donne des droits nouveaux aux personnes en matière de recherche biomédicale. Les essais cliniques représentent la partie la plus coûteuse de la recherche et développement pharmaceutique, et ce coût augmente aujourd'hui

d'hui en raison de la difficulté grandissante à recruter des volontaires pour les essais (b)(7,8). Or cette difficulté à recruter des patients pourrait augmenter encore si l'on expliquait vraiment aux participants la pertinence de certains essais. Explique-t-on réellement par exemple aux volontaires pressentis que le "nouveau médicament" testé est un "me too" qui, a priori, n'apportera pas grand-chose de neuf dans la panoplie des prescripteurs (9,10) ?

Les firmes ne sont pas les seules à défendre des intérêts économiques. La transposition de la Directive en droit français a été influencée par le fait que la France était en compétition avec les autres États membres pour rester un pays attractif pour les firmes (c).

COMITÉS DE PROTECTION DES PERSONNES : NI ÉTHIQUES, NI SCIENTIFIQUES ?

La Directive a prévu que les comités de protection des personnes (dénommés « comités d'éthique » dans la Directive) se prononcent notamment sur la « pertinence de l'essai clinique et de sa conception » et « le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus » (5). De tels critères pourraient sans doute permettre de refuser un essai répondant à une question dont on connaît déjà la réponse, un essai versus placebo quand il existe un traitement de référence, etc.

Le projet de loi du gouvernement français prévoyait à l'origine que le comité de protection des personnes ait à se prononcer notamment sur « la pertinence de la recherche et de sa conception scientifique, notamment méthodologique, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus et le bien-fondé des conclusions » (11).

Les députés puis les sénateurs, tous partis confondus, ont cependant cru nécessaire de limiter le rôle des comités de protection des personnes, en supprimant les mots « et de sa conception scientifique, notamment méthodologique » (art. L. 1123-7 du Code de la santé publique (CSP)). Ils ont par ailleurs supprimé les "comités spécialisés à compétence nationale" prévus par le projet de loi, qui auraient été en pratique les seuls à vraiment pouvoir expertiser les essais au niveau scientifique. Pourquoi un tel

acharnement contre une fonction scientifique des comités ? Un député a déclaré que « Nous considérons que les CCPPRB ne sont ni des experts ni des juges de la morale. Ils sont là pour vérifier que l'information, le libellé du consentement, sont bien conformes à la loi » (d)(11). Les députés avaient pourtant l'opportunité de voter une loi renforçant le rôle scientifique des comités.

COMITÉS : DÉFENDRE UNE EXPERTISE SCIENTIFIQUE.

Au final, les parlementaires ont confié aux comités de protection des personnes français une fonction scientifique réduite par rapport à ce que permettait la Directive, et le projet de loi initial du gouvernement français. Désormais, le comité rend son avis notamment sur « la pertinence de la recherche, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus et le bien-fondé des conclusions » (art. L. 1123-7 du CSP).

Il est cependant évident que cette formulation, même amputée des mots « et de sa conception scientifique, notamment méthodologique » permet encore aux comités de protection des personnes de poser les bonnes questions sur la conception et les objectifs de l'essai. Les comités de protection des personnes pourront d'ailleurs s'appuyer sur la conception européenne de leur fonction, « comité d'éthique », pour revendiquer le respect des principes de la Déclaration d'Helsinki, texte éthique de référence en matière de recherche biomédicale qui établit quelques principes scientifiques utiles à défendre : par exemple, la nécessité de comparer aux meilleurs moyens disponibles, sauf exceptions à justifier (12).

Dans le débat sur la transposition française de la Directive, le ministre français de la santé avait déploré que les CCPPRB aient « élargi leurs compétences au domaine de l'éthique voire au domaine scientifique », qualifiant cette évolution de « dérive » (11).

Les CCPPRB, prévus par la loi pour représenter et défendre l'intérêt public, avaient jugé qu'une telle "dérive" était nécessaire. Les comités de protection des personnes tenant à remplir leur mission ne devraient pas avoir moins d'ambition.

©La revue Prescrire

Suivre la mise en œuvre

L'avenir et la pratique diront si les modifications apportées à la loi Huriet-Sérusclat facilitent les recherches d'intérêt public sans diminuer la protection des personnes qui s'y prêtent.

Il existe actuellement au niveau européen une concurrence entre les agences nationales du médicament pour délivrer les autorisations de mise sur le marché et attirer les investissements industriels. Des délais courts et garantis en matière d'autorisation des essais cliniques dans un pays représenteront immanquablement un attrait pour les firmes pharmaceutiques.

En France, à la différence des "comités d'éthique" existant dans d'autres pays européens, les comités de protection des personnes n'ont pas vu leur fonction étendue à l'examen approfondi des modalités scientifiques organisant la recherche (lire en encadré pages 862-863). Et si un comité de protection des personnes était tenté par une telle préoccupation et refusait son avis, les promoteurs pourraient saisir le ministre de la santé pour obtenir la consultation d'un autre comité.

L'efficacité du nouveau système français dépendra beaucoup des moyens attribués aux comités, et de la vigilance et de l'exigence de leurs membres. Mais l'Afsaps se voit également attribuer un rôle décisif dans le dispositif, qu'elle devra remplir en s'en donnant les moyens, et dont elle devra rendre compte.

Enfin il ne faut pas oublier le rôle des médecins investigateurs à qui la nouvelle loi confie le rôle d'informer les personnes, avant leur consentement, des « éventuelles alternatives médicales » et des « bénéfices attendus » de la recherche. Plus de transparence et de sincérité sur ces points peuvent contribuer à renforcer la protection des patients contre des essais à balance bénéfices-risques défavorable.

Le meilleur garant de l'éthique d'une recherche est le médecin investigateur. À la condition qu'il conserve dans son rôle le recul nécessaire, et ne réduise pas l'éthique à l'obligation formelle du recueil du consentement.

Jean-Pierre Gribeauval
Droit médical (75)

Extraits de la veille documentaire Prescrire.

- 1- Directive 75/318/CE du Conseil, du 20 mai 1975, relative au rapprochement des législations des États membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de spécialités pharmaceutiques". Site internet <http://europa.eu.int/eur-lex/> consulté le 23/02/05 (sortie papier disponible : 16 pages).
- 2- "Pacte international relatif aux droits civils et politiques". Site internet <http://www.unhchr.ch> consulté le 23/02/05 (sortie papier disponible : 17 pages).
- 3- "Loi 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales" *Journal Officiel* du 22 décembre 1988 : 16032-16035.
- 4- Gribeauval JP "L'essai thérapeutique en médecine de ville : les nouvelles réglementations" *Rev Prescrire* 1990 ; **10** (96) : 202-207.
- 5- "Articles L. 1121-1 à L. 1126-7 du Code de la santé publique" Site internet <http://www.legifrance.gouv.fr> consulté le 2 février 2005 (sortie papier disponible : 21 pages).
- 6- "Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 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" *Journal officiel des Communautés européennes* du 1^{er} mai 2001 : L 121/34- L121/44.
- 7- Prescrire Rédaction "Rapport. Expérimentation humaine et loi "Huriet"" *Rev Prescrire* 2002 ; **22** (233) : 785-786.
- 8- "Recherches biomédicales" Articles 88 à 97 de la loi 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique *Journal Officiel* du 11 août 2004 : 10 pages.
- 9- Gribeauval JP "Le système de réparation des préjudices causés par les accidents médicaux" *Rev Prescrire* 2004 ; **24** (250) : 381-385.
- 10- "Article L. 1111-6 du code de la santé publique". Site internet <http://www.legifrance.gouv.fr> consulté le 23 février 2005 (sortie papier disponible : 1 page).
- 11- "Circulaire DGS/SD1C n° 2005-123 du 7 mars 2005 relative à l'entrée en vigueur des dispositions relatives aux recherches biomédicales issues de la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique". NOR : SANP0530107C. *Bulletin Officiel Santé* 2005/4 : 139-145. Site internet <http://www.sante.gouv.fr> consulté le 19 août 2005 (sortie papier disponible : 8 pages).

a- Dans la littérature internationale spécialisée en éthique médicale, sont aujourd'hui considérés comme non éthiques les essais entrepris lorsque l'investigateur n'est pas en situation d'incertitude personnelle par rapport au résultat prévisible de l'essai, ou lorsqu'il n'existe pas d'incertitude plus générale (de la collectivité médicale) sur ces résultats (notion de "clinical equipoise") (réf. 13).

b- « Chaque jour supplémentaire qu'un médicament passe en recherche et développement peut coûter entre 600 000 dollars pour un médicament de niche et jusqu'à 8 millions de dollars pour un blockbuster [NDLR médicament dont le chiffre d'affaire prévu est d'au moins 1 milliard de dollars par an]. (...) Le recrutement des patients coûte 30 % du total de recherche clinique » (réf. 8).

c- « Je souhaite simplement préciser qu'à ma connaissance, les Britanniques ont transposé la Directive en prévoyant un délai de trente jours. Notre intérêt de ce point de vue, est d'adopter des dispositions identiques » (Claude Evin, député) (réf. 11).

d- Déclaration du député Pierre-Louis Fagniez (réf. 11).

1- Demarez JP "Recherches cliniques à Dachau" *La Lettre du Pharmacologue* 2005 ; **19** (1) : 23-30.

2- Gribeauval JP "L'éthique médicale doit être l'affaire de chacun" *Rev Prescrire* 1988 ; **8** (74) : 193-196.

3- Prescrire Rédaction "Expérimentation. Déclaration d'Helsinki de l'Association médicale mondiale" *Rev Prescrire* 1999 ; **19** (195) : 388-389.

4- "Loi 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales" *Journal Officiel* du 22 décembre 1988 : 16032-16035.

5- "Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 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" *Journal Officiel des Communautés européennes* du 1^{er} mai 2001 : L121/34- L121/44.

6- "Recherches biomédicales" Articles 88 à 97 de la loi 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique *Journal Officiel* du 11 août 2004 : 10 pages.

7- Prescrire Rédaction "Prix des médicaments remboursables : quelle logique ? Quatrième partie. Coût de recherche et développement du médicament : la grande illusion" *Rev Prescrire* 2003 ; **23** (244) : 782-787.

8- "Clinical trial inefficiencies cost drug companies millions of lost revenue". Dépêche PRNewswire du 9 novembre 2004 : 1 page.

9- De la Selle P "Qui veille à l'éthique des essais cliniques ?" *Rev Prescrire* 2002 ; **22** (234) : 869.

10- Bergmann JF et Prescrire Rédaction "Qui veille à l'éthique des essais cliniques ? (suite)" *Rev Prescrire* 2003 ; **23** (237) : 235-236.

11- "Politique de santé publique. Suite de la discussion d'un projet de loi" Assemblée nationale : 2^e séance du 9 octobre 2003. Site internet <http://www.assemblee-nationale.fr> consulté le 25 février 2005 (sortie papier disponible : 44 pages).

12- Prescrire Rédaction "Expérimentation. Déclaration d'Helsinki de l'Association médicale mondiale" *Rev Prescrire* 2001 ; **21** (219) : 542-543.

13- Weijer C et coll. "For and against. Clinical equipoise and not the uncertainty principle is the moral underpinning of the randomised controlled trial" *BMJ* 2000 ; **321** : 756-758.

Europe et médicament : médicaments pédiatriques (suite)

Au moment de "boucler" le numéro 266 (novembre) de la revue, l'hypothèse la plus probable était l'adoption du Règlement avec les acquis obtenus par le Parlement européen. Finalement, ce n'est pas le cas : il y aura seconde lecture. La Commission européenne et les gouvernements peuvent encore remettre en cause ces acquis. À suivre.

