

15^e COLLOQUE DE LA CNCP

Angers, les 15 et 16 juin 2006

"Des CCPPRB aux CPP...
... ce qui change"



15^e COLLOQUE DE LA CNCP

Angers, les 15 et 16 juin 2006

"Des CCPPRB aux CPP... ... ce qui change"

Table des Matières



Le mot de la Présidente (Sylvie Hansel)	p.4
Parole d'accueil du CHU d'Angers (Amina Moussa)	p.5
Atelier 1. Fonctionnement des comités et démarche qualité (Rémy Collomp, Sylvie Hansel)	p.6
Atelier 2. Formation des membres (Elisabeth Frija-Orvoën, Philippe Bertrand)	p.9
Atelier 3. Recherche en Pédiatrie (Jean-Louis bernard, Chantal Aubert-Fourmy)	p.12
Atelier 4. Collections et soins courants (Philippe Rusch, François Lemaire)	p.18
Atelier 5. Mutualisation (Corinne Guérin, Marie-Claude Feinstein)	p.22
Atelier 6. Balance Bénéfices-Risques et information (Jean-Marc Mouillie, Thierry de Rochegonde)	p.26
Conférence "L'information des personnes dans la recherche" (Claude Evin, ancien ministre de la Santé)	p.33
Conclusion du Colloque et remerciements (Gilles Guy)	p.36
Liste de participants	p.38

Le Mot de la Présidente Sylvie Hansel



Depuis 2001, un thème unique pour nos colloques de Paris à Tours via Marseille et Montpellier : la transposition de la directive européenne. Que de travaux, d'ateliers, de réunions, d'enquêtes et autres interventions sur ce qui allait changer...

Jusqu'en 2004, la CNCP a travaillé mais a été insuffisamment et trop tardivement associée aux travaux de la loi de santé publique et a été peu entendue.

Face aux missions confiées aux comités par la loi, la CNCP mandatée par son assemblée générale s'est alors organisée en groupes de travail sur les thèmes essentiels de ces missions. Et dès janvier 2005, au même titre que l'ensemble des partenaires des recherches biomédicales, elle a participé aux travaux sur le projet de décret puis à l'enquête de l'IGAS... dont le rapport fait aux présidents des comités en octobre 2005 laissa un arrière goût d'amertume et d'incompréhension après 15 ans de bons et loyaux services.

Malgré tout, les comités conscients du bien-fondé de leur rôle dans la protection des personnes n'ont pas failli à leur mission et ont permis aux recherches biomédicales de se poursuivre en France dans un contexte législatif complexe pour partie loi Huriet, pour partie loi de santé publique, tout en participant volontairement au sein de la conférence, à la phase pilote d'évaluation des dossiers de recherche.

Et il en sera encore ainsi jusqu'à l'application dans quatre mois du décret enfin paru le 26 avril dernier... et de ses nombreux arrêtés.

Décret qui, dans sa version finale, nous interpelle sur certains points qui n'avaient pas été évoqués a priori, comme le problème du quorum, la mutualisation ... ou qui ne reflètent pas nos demandes motivées par le seul objectif d'assurer aux comités un fonctionnement adapté à leurs missions et à l'attente légitime des participants aux recherches.

Ce colloque va donc pour la première fois nous permettre d'aborder le sujet de façon concrète. C'est ce qu'a voulu la CNCP en construisant un programme original essentiellement fondé sur les travaux des ateliers permettant l'expression de tous les comités et de leurs partenaires.

Ce n'est qu'avec un fonctionnement optimisé des comités, dans le respect de leur indépendance et de leur pluridisciplinarité, que seront assurées la protection des personnes et l'exhaustivité de leur information.

Mais ce n'est qu'avec la définition d'un véritable statut des comités, une reconnaissance et un statut de leur conférence nationale que pourront être assumées les nouvelles missions qui leur ont été confiées dans l'intérêt de la recherche et de la protection des personnes.

Remerciements à l'équipe d'organisation du colloque :

Cécile Alleman, Claude Boudier, Vanessa Frouin, Edith Masson, Florence Mottier
Frédéric Moal, Pierre Leynia de la Jarrige, Philippe Pézard, Véronique Pineau, Emmanuel Vasseur...

... et à Charlotte Choplin et Manuel Orsat, étudiants à la faculté de médecine d'Angers, qui ont œuvré pour la réalisation de cette plaquette.

Parole d'accueil du CHU

Amina Moussa, directrice des affaires médicales et de la recherche

Mesdames, Messieurs,
Madame la Présidente,

C'est au nom du Directeur Général du CHU que je vous souhaite la bienvenue à Angers. La Conférence Nationale des Comités de Protection des Personnes nous a fait l'honneur de choisir notre ville pour organiser son 16^e Colloque que ses membres et en particulier sa Présidente, Mme le Pr Sylvie HANSEL, en soient remerciés.

La parution au Journal Officiel du 27 avril dernier du décret relatif aux recherches biomédicales renforce l'actualité de vos travaux.

Dans ce contexte en constante évolution sur le plan légal et réglementaire, des inquiétudes ont été ressenties quant au devenir de certains Comités de Protection des Personnes. Nous nous réjouissons de l'agrément accordé aux deux comités de la région des Pays de la Loire. Cette décision témoigne d'une reconnaissance du rôle et de la place qu'occupe les CPP. Pour ce qui nous concerne, elle conforte la coopération qui s'est établie entre Angers et Nantes avec le soutien et l'appui de la DRASS.

Ce partenariat permet aux deux Comités de répartir entre eux les charges de travail, d'établir un calendrier commun des réunions désormais bi-mensuelles, ce qui permet d'accroître la fréquence des saisines et d'organiser ensemble des sessions de formation à l'intention des futurs membres des deux comités. Enfin cette synergie est mise à profit pour aider à la gestion des appels à candidatures favorisant une composition cohérente et harmonieuse sur les deux sites.

Il s'agit d'un bel exemple de mutualisation qui mérite d'être souligné et que nous soulignons d'autant plus volontiers, que nous avons conscience que le Comité de Protection des Personnes est un des partenaires de la Recherche Clinique dont le développement fait partie de nos orientations stratégiques prioritaires.

C'est sur ce fondement que nous avons inauguré l'an dernier notre Maison de la Recherche Clinique qui réunit sur un site unique rénové - véritable guichet unique - l'ensemble des acteurs de la recherche : la Délégation Régionale à la Recherche Clinique, le Centre de Recherche Clinique et le Comité de Protection des Personnes et ce dans le respect de l'indépendance du Comité qui contribue à son hébergement et aux moyens mis à sa disposition.

Je pense avoir été fidèle aux propos que vous auriez tenu le Directeur Général s'il avait pu être des vôtres aujourd'hui et je vous souhaite un excellent Colloque. Quant au programme des réjouissances concoctées par le Pr Gilles Guy, croyez en ma certitude qu'il sera réussi.



Fonctionnement et Qualité

Rémy Collomp (Nice) et Sylvie Hansel (Montpellier)

I • CPP : UN NOUVEAU CADRE LÉGISLATIF ET RÉGLEMENTAIRE

La mise en place du nouveau cadre législatif et réglementaire gouvernant le fonctionnement des Comités de Protection des Personnes demandait de rappeler les principaux changements qu'il instituait. Les réflexions de l'atelier se sont attachées à la redéfinition du champ de compétence des CPP (1). Les nouveautés en matière de protection des personnes ont également été traitées (2), de même que les modifications dans le fonctionnement des comités (3). Enfin, il a semblé intéressant de s'arrêter sur ce qui change dans le circuit de soumission des protocoles par les promoteurs (4). L'ensemble de ces réflexions a donné lieu à des propositions.

1. Champ de compétence des CPP

Tout d'abord, il a semblé important de rappeler les différents types de recherches. Les recherches biomédicales interventionnelles sont définies par l'article R. 1121-1, les recherches biomédicales non-interventionnelles par l'article R.1121-2 et les recherches évaluant le soin courant autre que sur le médicament par les articles L. 1121-1-2 et R. 1121-3. Ce dernier type de recherches est une véritable nouveauté et demandera donc aux comités de lui porter une attention particulière.

2. Protection des personnes

Toute recherche ne peut être mise en œuvre qu'après qu'un CPP ait rendu un avis favorable et que l'autorité compétente (AC) - à savoir l'AFSSAPS pour les produits de santé et la Direction Générale de la Santé pour les autres recherches - ait donné une autorisation.

Le promoteur a le choix d'effectuer une soumission simultanée ou non.

La notion de bénéfice individuel direct disparaît au profit des conditions d'évaluation de la balance bénéfices / risques et la notion de bénéfice collectif.

L'affiliation à un régime de sécurité sociale est obligatoire ainsi que l'examen médical préalable au recueil de consentement.

Désormais, les indemnités pour contraintes subies sont possibles pour tous les sujets (sauf les personnes vulnérables).

3. Les Comités de Protection des Personnes

La carte du territoire est dorénavant divisée en 7 interrégions. Les CPP bénéficient d'un agrément pour une durée de 6 ans.

Ils sont désormais composés de 28 membres qui effectuent un mandat de 3 ans renouvelable, et sont répartis en 2 collèges : scientifique et sociétal.

Au sein du collège sociétal, deux représentants des associations agréées de malades et d'usagers du système de santé font leur entrée dans les CPP.

Les comités peuvent faire appel aux compétences d'experts qui ne possèdent pas de voix délibérative. Les comités doivent également avoir recours à des spécialistes (si ces spécialistes ne sont déjà présents au sein du comité) qui participent aux délibérations dans deux types de recherches : le recours à un pédiatre est obligatoire pour les recherches sur les mineurs et le recours à une personne qualifiée au regard de la spécificité de la maladie et de la population concernée est obligatoire pour les recherches sur des majeurs incapables d'exprimer leur consentement. Enfin, lorsqu'un comité atteint un plafond trimestriel de dossiers traités fixé par arrêté, il doit transférer les dossiers "en excès" à un autre comité de l'interrégion selon des modalités fixées par ledit arrêté.

4. Circuit de soumission

Comme cela était indiqué précédemment, le promoteur a la possibilité de soumettre simultanément ou non ses protocoles au CPP et l'Autorité Compétente.

Le principal écueil soulevé concernant ce système est le possible échange puis validation de versions différentes du protocole, suite aux modifications demandées par l'une ou l'autre des deux instances.

Dans le cadre des recherches sur les soins courants, seul le CPP donne un avis sur le dossier et la soumission à l'Autorité Compétente n'est pas requise.

Le délai est de 35 jours.

Une seule demande d'informations et/ou de modifications du projet peut être faite au promoteur, portant ainsi le délai à 60 jours et suspendu jusqu'à la réception des éléments demandés.

Les avis sont désormais motivés (art.R.1123-25 : contenu de l'avis).

Les avis défavorables sont diffusés aux autres comités pour information.

Le comité communique pour information tout avis à l'Autorité Compétente.

5. Proposition de la CNCP

La CNCP poursuivant sa démarche d'harmonisation des pratiques propose de travailler sur des documents-type partagés par l'ensemble des comités :

- Grille d'évaluation des dossiers / CNCP.
- Contenu des avis / décret.
- Note d'information : partie éthique et juridique.
- Consentement éclairé : types selon les recherches.



II • COMMENT METTRE EN PLACE UNE DEMARCHE QUALITE AU NIVEAU D'UN CPP ?

L'objectif de cette partie était, à partir de courtes présentations théoriques des outils et principes de démarches qualité et de cas pratiques, d'acquies les connaissances de base nécessaires à la mise en place d'une démarche qualité concrète au sein d'un CPP.

Différents domaines ont été abordés avec les participants :

- Approche processus
- Système documentaire
- Démarche d'amélioration
- Audit
- Norme ISO 9001

L'intérêt de la démarche a été précisé :

- Aboutir à une connaissance précise de l'ensemble du fonctionnement d'un CPP et la mise en place d'un système qualité adapté, commun aux CPP.
- Etre capable de mettre en évidence les non-conformités et d'assurer leur traitement améliorant la qualité des prestations des CPP.
- Identifier puis suivre l'exploitation d'indicateurs de suivi et d'alerte.

Au total, optimiser le fonctionnement et la performance des CPP tout en renforçant la motivation de l'ensemble des acteurs au niveau du CPP.

Les principes généraux ont été rappelés : cette démarche, s'intégrant dans une démarche d'amélioration continue, doit se dérouler en interne au sein du comité afin de faciliter l'appropriation par les membres. Elle doit néanmoins être animée par un souci d'homogénéité entre l'ensemble des comités et une validation extérieure est nécessaire.

Pour se faire, plusieurs outils sont disponibles :

- les outils qualité classique, la norme ISO 9001 version 2000.
- la réglementation en vigueur, bientôt, le référentiel d'auto-évaluation.
- sans oublier les échanges intercomités qui sans nul doute seraient très productifs.

Au cours de cet atelier, plusieurs cas pratiques ont été traités :

- Elaborer une cartographie des principaux processus gérés par un CPP
- Description d'un processus particulier : le parcours d'un protocole
- Par rapport à ce processus, identifier les indicateurs
- Comment analyser des non conformités.

Proposition de la CNCP

En conclusion, le groupe Qualité CNCP propose aux CPP pilotes volontaires de développer une Démarche Qualité globale sur 3 ans, en suivant une méthodologie commune. Cela renterait parfaitement dans le projet de convention CNCP – DGS.

Atelier 2

Formation des membres

Elisabeth Frija-Orvoën (Paris Cité-Hôtel Dieu),
Philippe Bertrand (Tours)

L'application de la nouvelle législation d'encadrement de la recherche en France conduit à la disparition des CCPPRB au profit des Comités de Protection des Personnes (CPP). Dans cette perspective la présence de membres aux compétences spécifiques et plurielles, indispensables à l'analyse des dossiers et à la discussion des avis rendus, a été maintenue. Par ailleurs les nouvelles compétences attribuées aux CPP conduisent à envisager une formation de leurs membres, afin que ceux-ci soient en possession des outils que leur tâche requiert. Aussi, cet atelier s'est d'abord donné pour mission de faire un bilan des rôles et des activités des membres des CPP. Les réflexions se sont ensuite orientées vers la définition des objectifs pédagogiques des formations utiles aux membres dans leur exercice, ainsi que vers l'organisation pratique de cette formation.

1. Constat

Les membres des CCPPRB et a fortiori ceux des CPP sont d'horizons très divers ce qui implique une évidente hétérogénéité de compétences : c'est une des règles gouvernant la constitution d'un comité ainsi que l'obligation de participation de membres de chaque collège aux réunions. La nomination comme membre dans un CPP est assortie d'un certain nombre de contraintes comme participer aux discussions et à l'élaboration des décisions autour des projets de recherche. De même, il revient à chacun d'analyser régulièrement des dossiers et de rédiger des rapports pour les réunions. Ceci impose une disponibilité non négligeable, un investissement personnel et une motivation. Rappelons aussi le caractère bénévole de cette activité.

2. Les besoins en matière de formation

L'atelier a permis la définition de deux "formes" de formation nécessaire aux membres des CPP. D'une part, la formation dite "de base", censée éclairer le nouveau membre sur les différents aspects et domaines de la recherche et lui permettant d'acquies un vocabulaire commun à tous les professionnels de ce secteur. D'autre part, une formation dite "de suivi", afin de consolider les acquis des membres et de leur offrir une réactualisation de leurs connaissances.

3. Contenu de la formation

Il est entendu que la formation d'un membre de CPP passe d'abord par la définition des missions des comités. Il semble ensuite indispensable que le membre soit au fait d'une certaine culture en matière de recherche biomédicale : "Qu'est-ce que la recherche biomédicale? Que recouvre-t-elle? Comment un protocole de recherche se déroule-t-il ? Qu'inclut la méthodologie d'une recherche ?" sont autant de questions auxquelles cette formation se doit de donner des réponses.

La formation doit également inclure une approche juridique : les lois encadrant la recherche biomédicale, la loi informatique et liberté, les textes relatifs aux droits des malades doivent être abordés, de même que les bases de la réflexion éthique au cœur du travail des CPP. Afin que le nouveau membre entende le fonctionnement d'un comité, il est indispensable de lui faire part des modalités de fonctionnement d'un comité, du contenu d'une réunion, des rôles du président de CPP.

En ce qui concerne l'éthique et l'encadrement légal de la recherche, l'atelier a proposé que des notions d'analyse de l'histoire soient dispensées. Ceci pourrait en effet permettre de rappeler les origines de l'élaboration d'un cadre légal autour de l'expérimentation humaine, l'importance notamment du point de départ donné par le procès de Nuremberg ainsi que les autres temps importants de la mise en place d'une approche réfléchie et critique de ce type très spécifique de recherche. Par ailleurs, des outils de réflexion peuvent être offerts aux nouveaux membres, afin notamment qu'ils explorent les concepts de santé et de maladie, et qu'ils s'interrogent sur les différents aspects de la recherche chez l'homme, sur l'utilisation en particulier du placebo. Les notions de consentement libre et éclairé et d'information au malade ou au sujet sain se portant volontaire pour une recherche doivent être traitées et soumises à la réflexion des membres. Enfin, les questions de l'indemnisation doivent faire l'objet d'un questionnement dans le cadre de la formation des membres.

4. Les moyens d'une telle formation

Il s'agit d'abord de moyens documentaires support d'un enseignement ou d'un "auto-enseignement". La formation passe tout d'abord par la remise à chacun des membres du règlement intérieur du comité. Les documents d'analyse des dossiers peuvent par exemple être mis à la disposition des nouveaux membres. Pour le versant juridique, il semblerait intéressant d'offrir aux membres dont ce n'est

pas le domaine d'exercice professionnel les moyens d'une lecture claire des textes.

D'un point de vue organisationnel et pour une répartition cohérente dans le temps de cette formation, plusieurs propositions sont faites. D'abord, la participation régulière des membres (titulaires et suppléants) aux réunions des comités paraît indispensable à la maîtrise des différents aspects de l'activité des CPP. Ensuite, l'organisation régulière au cours des réunions, de séances de formation interne, est présentée comme participant d'une formation suivie. Enfin, il est suggéré d'adjoindre aux convocations les textes se rapportant à l'activité prévue du comité dans l'objectif d'informer et d'éclairer les membres amenés à siéger. Pour prolonger cette formation interne, l'idée d'un "tutorat" où les plus anciens membres feraient bénéficier de leur expérience les plus récemment nommés est soulevée. Et puis, la tenue d'ateliers pédagogiques lors des colloques de la CNCP pourrait également s'inscrire dans une dynamique d'information, de formation et de réactualisation des connaissances. Enfin, pour que cette formation s'alimente, s'enrichisse et se renouvelle, il paraît intéressant que les structures à même de proposer une telle formation aux membres soient répertoriées sur le site de la CNCP et que celle-ci soit régulièrement mise à jour.

Au plan pratique, les supports de formation pourraient, d'une part, prendre l'aspect d'un "kit" réalisé et réfléchi par la CNCP, offrant un enseignement de base aux nouveaux entrants. Cet outil pédagogique peut s'appuyer sur les souhaits et les expériences des membres et des comités actuels, ainsi que sur les docu-

ments déjà existants ayant pour vocation de présenter et de définir les missions des CPP. D'autre part, le site internet de la CNCP devrait être un outil central dans cette formation. Recensant les informations utiles aux membres, et proposant une Foire Aux Questions, il prendrait alors l'aspect d'un support interactif et actualisé, prompt à devenir un lieu d'échanges et d'enseignement.

5. Contrôle de la formation

Si la formation des membres, à la base de la qualité du fonctionnement des comités, doit appeler un certain contrôle, il ne semble pas particulièrement judicieux d'envisager une surveillance quantitative. Tenir une comptabilité des formations suivies par les membres n'est pas retenue comme une méthode pertinente de stimulation des membres à leur propre formation. En revanche, un bilan régulier, dans chaque comité, des formations suivies par les membres, des améliorations qui pourraient être apportées à ces formations, des doléances des membres en matière d'enrichissement de leur compétences et connaissances semble plus approprié. Il s'agirait par ailleurs d'insister sur les responsabilités de chacun des membres dans leur propre formation, garante de leur efficacité personnelle.

6. Conclusion

Au terme de cet atelier se sont dessinés des objectifs et des souhaits de formation nécessaires à chacun mais aussi à une harmonisation des modalités de fonctionnement de l'ensemble des comités. Les modalités de leur mise en place ont été ébauchées.



Atelier 3

Recherche en Pédiatrie

Jean-Louis Bernard (Marseille 2),
Chantal Aubert-Fourmy (Boulogne-Billancourt)

I. LES DOCUMENTS D'INFORMATION ADAPTÉS AUX PARENTS ET AUX ENFANTS

Les animateurs de l'atelier ont présenté au groupe de travail la lettre d'information prévue pour les parents, et les plaquettes adressées aux enfants participants à une recherche biomédicale.

Ces documents sont le résultat de nombreuses réunions de l'équipe pédiatrie de la CNCP au cours de l'année 2006, aussi les remarques n'ont pu toutes être prises en compte et seules quelques modifications ont été apportées le 15 Juin lors du colloque de la CNCP.

Concernant la lettre des parents

Ce document est destiné aux parents en vue de favoriser leur confiance envers la recherche biomédicale.

Il s'agit d'une présentation des Comités de Protection des Personnes (CPP) et d'un rappel des conditions de participation à la recherche biomédicale.

Le titre laisse apparaître le terme "solidaire" afin de souligner le fait que tout participant à une recherche bénéficie de la recherche biomédicale antérieure et que les futurs patients bénéficieront de la recherche actuelle.

Les CPP suggèrent au promoteur d'adjoindre la plaquette à ses documents.

Pour contraindre à l'homogénéité, il faudrait que l'existence de cette lettre soit obligatoirement évoquée dans la notice.

Concernant la plaquette pour les enfants

Il s'agit d'un élément de confiance supplémentaire distribué aux enfants et à lire avec les parents en parallèle de leur lettre d'information. Dans les représentations, le personnage du CPP est neutre (pas de connotation religieuse) et abstrait.

Les parents ne sont jamais représentés entre leur enfant et l'investigateur.

Projet d'une plaquette pour les adolescents, intermédiaires entre celle destinée aux enfants et la lettre des parents.

Protection de l'enfant dans la recherche biomédicale Une approche solidaire des progrès de la médecine

Madame, Monsieur,

Vous êtes sollicités pour autoriser la participation de votre enfant à une recherche biomédicale. Les Comités de Protection des Personnes (CPP) ont élaboré ce document pour vous aider à prendre votre décision en toute liberté et confiance. Il est complémentaire à la notice d'information et au consentement spécifique à la recherche qui vous est proposée.

Que sont les Comités de Protection des Personnes ?

Les CPP sont des organismes officiels et indépendants créés en France en 1988 par la Loi Huriet-Sérusclat, pour encadrer la recherche biomédicale sur l'être humain. Ils sont répartis dans toutes les régions. Chaque comité est composé de 14 personnes bénévoles et nommées par le préfet de région. La moitié d'entre elles sont des professionnels de santé et l'autre moitié sont des représentants de la société civile, dont deux représentants d'associations de malades et d'usagers.

Le comité s'assure en toute indépendance:

1. du bien-fondé scientifique de chaque projet de recherche, de la qualité de la méthode et des moyens de traitement mis en oeuvre,
2. de la clarté et de la justesse de l'information qui est donnée à l'enfant et à ses parents pour leur permettre de prendre une décision,
3. du respect des garanties légales de protection des enfants.

Un CPP a assuré cette mission pour la recherche qui vous est aujourd'hui proposée.

Qui permet les recherches biomédicales ?

1. Une autorité compétente (AFSSAPS ou DGS), qui, après s'être assurée de la sécurité des médicaments et des techniques utilisées, délivre une autorisation.
 2. Un Comité de Protection des Personnes (CPP) tel que décrit plus haut, délivre un avis favorable
- Aucune recherche biomédicale ne peut être entreprise sur l'être humain sans cette autorisation et cet avis.

C'est en particulier le cas pour la recherche qui vous est proposée aujourd'hui.

Quels sont les acteurs de la recherche ?

Un investigateur, qui est le plus souvent un médecin, mais parfois un autre professionnel de santé (psychologue ou chirurgien-dentiste par exemple). C'est lui qui vient de vous remettre ce document. Il est chargé de conduire cette recherche avec chaque enfant participant.

Un promoteur, qui organise, gère la recherche et en fournit les moyens aux investigateurs. Il peut s'agir d'un industriel travaillant dans le domaine de la santé, d'un hôpital, d'un organisme public de recherche, d'une association à but non lucratif ou d'un individu.

Qui peut participer à une recherche biomédicale ?

Tout le monde, à l'occasion d'une maladie, qui peut être tout à fait bénigne ou plus grave, ou d'un examen. Le médecin qui soigne votre enfant peut vous proposer qu'il participe à une recherche biomédicale.

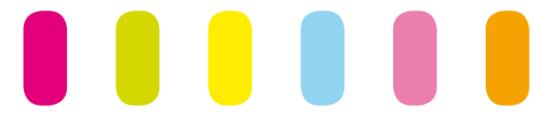
Pourquoi participer ?

Votre enfant bénéficie de traitements (du simple sachet de paracétamol aux techniques les plus sophistiquées) mis au point antérieurement grâce à des recherches biomédicales. Aujourd'hui, la recherche pour laquelle vous êtes sollicités permettra l'évaluation d'un nouveau traitement de sa maladie, supposé plus efficace ou moins nocif.

Comment participer à un programme de recherche biomédicale ?

Un investigateur, souvent en charge des soins de votre enfant, vous propose sa participation à une recherche biomédicale : il vous en explique les enjeux, la procédure et les contraintes.

1. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
2. Direction Générale de la Santé



Vous êtes tout à fait libres d'accepter ou de refuser.
 Si vous refusez, votre enfant sera soigné selon le traitement habituel préconisé pour sa maladie. Si vous acceptez, votre enfant recevra aussi une information appropriée, par vous-même et par le médecin investigateur. Il aura le droit de s'exprimer et son refus éventuel sera respecté.
 Vous et votre l'enfant serez libres de retirer votre consentement à tout moment sans aucun préjudice. Votre enfant bénéficiera alors des meilleurs traitements disponibles déjà validés. Votre enfant ou vous-mêmes pourrez toujours changer d'avis.

Transparence de l'information et volontariat :
 Ces principes sont essentiels pour les CPP, particulièrement vigilants pour préserver à vos cotés les intérêts de votre enfant et le protéger.
 Vous pouvez consulter sur internet l'avis argumenté du CPP qui a permis cette recherche.
 Ce document est destiné à vous aider à prendre votre décision en toute liberté et en confiance



II. GUIDELINES PROPOSÉS PAR LA CNCP AUX CPPRB AFIN D'AIDER LEUR RÉFLEXION ET D'HARMONISER LEURS AVIS.

• Balance bénéfiques / risques

Le Code de la Santé Publique (CSP) dispose depuis le 9 Août 2004 que :

"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..." (article L1121-2)

"Les mineurs ne peuvent être sollicités pour se prêter à des recherches biomédicales que si des recherches d'une efficacité comparable ne peuvent être effectuées sur des personnes majeures et dans les conditions suivantes :

- soit l'importance du bénéfice escompté pour ces personnes est de nature à justifier le risque prévisible encouru ;

- soit ces recherches se justifient au regard du bénéfice escompté pour d'autres mineurs. Dans ce cas, les risques prévisibles et les contraintes que comporte la recherche doivent présenter un caractère minimal" (article L1121-7).

Ces dispositions soulèvent un problème spécifiquement pédiatrique que devront résoudre les CPP : quel est le prérequis chez l'adulte nécessaire avant de mettre en œuvre une recherche chez le mineur ?

La CNCP propose de retenir les recommandations émises par la Confédération Européenne des Spécialistes en Pédiatrie (CESP) (GILL, Eur J Pediatr, 2004, 163:53-7).

1. Maladie sans aucune correspondance en médecine adulte

- Pas d'utilisation préalable chez l'adulte requise
- Phase I pédiatrique d'emblée

2. Maladie affectant essentiellement les enfants ou particulièrement graves chez l'enfant ou ayant une histoire naturelle différente

- Démonstration d'efficacité (phase II) chez l'adulte requise
- Phase I / II pédiatrique dans le même protocole

3. Maladie affectant les enfants et les adultes sans traitement connu ou dont les traitements connus sont peu efficaces

- Démonstration d'efficacité (phase II) chez l'adulte requise
- Phase I / II pédiatrique dans le même protocole

4. Maladie affectant les enfants et les adultes avec des traitements établis

- Démonstration d'intérêt (phase III) chez l'adulte requise
- Phase I-II-III pédiatrique

• Information du mineur

"Les mineurs...reçoivent...l'information ... adaptée à leur capacité de compréhension, tant de la part de l'investigateur que des personnes, organes ou autorités chargés de les assister, de les représenter ou d'autoriser la recherche, eux-mêmes informés par l'investigateur". (code de la santé publique article L1122-2)

L'enfant doit être informé de la recherche envisagée s'il est "apte à exprimer sa volonté".

Le devoir d'information de la part des personnes chargées d'assister, de représenter le mineur est posé. Les notices destinées aux parents et à l'enfant doivent donc désormais mentionner que cette information a eu lieu, en sus de celle délivrée par l'investigateur.

La Directive européenne de 2001 prévoyait que (Article 4) : *"le mineur a reçu des informations,*

en fonction de sa capacité de compréhension, de la part d'un personnel pédagogiquement qualifié, au sujet de l'essai, des risques et des bénéfices."

Cette disposition ne figure pas explicitement dans le CSP révisé en août 2004. Il appartiendra aux CPP d'intégrer cette compétence "pédagogique" dans leur appréciation de "l'expérience nécessaire" de chaque investigateur. En pratique, nous conseillons d'en parler à l'enfant dès l'âge de 6 ans et de proposer la signature (facultative) du consentement dès l'âge de 12 ans. L'information peut être donnée conjointement par les parents et l'investigateur avec l'aide d'un document écrit. Le CPP doit être particulièrement vigilant à la qualité pédagogique du document destiné aux enfants et à son adéquation avec l'âge de la population cible de l'essai.

En cas de non information de l'enfant, cela doit être explicitement mentionné et motivé.

• Acceptation ou refus de l'enfant

"Ils sont consultés... Leur adhésion personnelle ... est recherchée. En toute hypothèse, il ne peut être passé outre à leur refus ou à la révocation de leur acceptation." (code de la santé publique article L 1122-2)

- L'enfant a le DROIT de refuser sa participation à une recherche biomédicale ou de retirer son acceptation à tout moment.
- La notice d'information destinée aux parents devrait mentionner que le refus de l'enfant prime sur le consentement des parents. Et la notice d'information destinée au mineur devrait aborder ce droit qu'il a de refuser ;
- Les formulaires de consentement signés par les représentants légaux et l'investigateur portent systématiquement la mention que le mineur a été consulté et qu'il n'a pas exprimé de refus, ou bien qu'il n'a pas été consulté, et dans ce cas la raison de cette non-consultation devra être précisée. Le mineur peut apposer sa signature s'il le souhaite à côté de celle de ses parents.

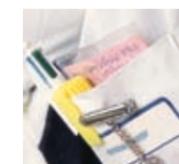
• Information et autorisation des parents

Il est souhaitable que chacun des deux parents puisse disposer d'un exemplaire de la notice d'information afin d'y réfléchir à son propre rythme en suivant son propre chemin. L'autorisation sera toutefois donnée en commun avec les deux signatures sur un même document, même si les parents sont séparés. La notice d'information et le document d'autorisation devraient être explicites sur le fait que le droit de retrait peut être exercé à tout moment et individuellement par l'un ou l'autre des représentants légaux.

Le CSP dispose que (article L1122-2)

"l'autorisation est donnée par les titulaires de l'autorité parentale. Toutefois, cette autorisation peut être donnée par le seul titulaire présent, sous réserve du respect des conditions suivantes :

- *la recherche ne comporte que des risques et des contraintes négligeables et n'a aucune influence sur la prise en charge médicale du mineur... ;*
- *la recherche est réalisée à l'occasion d'actes de soins ;*
- *l'autre titulaire de l'exercice de l'autorité parentale ne peut donner son autorisation dans des délais compatibles..."*
- cette possibilité d'autorisation par l'un ou l'autre des représentants légaux devrait figurer explicitement dans le protocole et la notice d'information et être argumentée pour permettre au CPP de l'approuver, le cas échéant ;
- le CPP devra veiller à la procédure prévue pour solliciter, de façon différée, l'autorisation du deuxième représentant légal.





• **Peur et douleur et autres inconvénients**

"Aucune recherche biomédicale ne peut être effectuée si la recherche biomédicale n'a pas été conçue de telle façon que soient réduits au minimum la douleur, les désagréments, la peur et tout autre inconvénient prévisible lié à la maladie ou à la recherche, en tenant compte particulièrement du degré de maturité pour les mineurs" (code de la santé publique).

Chaque protocole de recherche doit prévoir et définir les précautions prises pour satisfaire à cette obligation.

Les CPP veilleront aussi à ce que ces précautions soient mentionnées dans les notices d'information.

• **Compensation**

"La recherche biomédicale ne donne lieu à aucune contrepartie financière directe ou indirecte pour les personnes qui s'y prêtent, hormis les remboursements des frais exposés et, le cas échéant, l'indemnité en compensation des contraintes subies versée par le promoteur. Le versement d'une telle indemnité est interdit dans le cas des recherches biomédicales effectuées sur des mineurs." (code de santé publique 9 août 2004, article L1121-11)

Aucune indemnité ne peut donc être prévue dans le cadre d'une recherche pédiatrique.

• **Inscription sur le carnet de santé**

Beaucoup d'associations de parents y sont opposées en raison d'un risque de discrimination ultérieure : bien qu'il s'agisse en théorie d'un document médical confidentiel, le carnet de santé est régulièrement consulté par les établissements scolaires ou d'autres services publics ou privés. Certains enfants se sont vus refuser l'entrée à certaines grandes écoles sous prétexte qu'ils avaient présenté autrefois une maladie grave.

Par ailleurs, en cas de dommage supposé lié à sa participation à une recherche, l'enfant devenu adulte doit pouvoir retrouver facilement toute information concernant sa participation antérieure à une recherche biomédicale, afin de faire valoir ses droits.

Comment concilier ces deux exigences ?

• **Information sur les résultats globaux de la recherche**

Prévoir que l'enfant, s'il est devenu majeur entre-temps, soit le destinataire des résultats de la recherche. Il doit donc être informé qu'il peut les demander.



Atelier 4

Collections et Soins courants

Philippe Rusch (Saint-Etienne)

François Lemaire (Coordination des promoteurs institutionnels)

I. LES COLLECTIONS

La loi bioéthique de 2004 donne une définition d'une collection (art L.1243-3) : "Les termes *"collections d'échantillons biologiques humains"* désignent la réunion, à des fins scientifiques, 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."

Quelques exemples de collections, tumorothèques, ex-"résidus" chirurgicaux (os, placenta, ganglions...), sang, plasma, cellules, autres liquides biologiques (LCR,...), produits dérivés.

La loi de bioéthique prévoit trois cas pour la constitution d'une collection à partir d'"éléments ou des produits du corps humains"

1. Au cours d'une recherche biomédicale dans les conditions prévues dans le protocole de recherche
2. Au cours du soin par un changement de finalité des échantillons prélevés (on passe d'un prélèvement pour le soin à une collection pour une finalité de recherche biomédicale)
3. Lors de la création d'une collection isolée uniquement à des fins de recherche. Dans son article L. 1211-2 la loi définit les conditions de "prélèvement d'éléments du corps humain et la collecte de ses produits"

et précise dans son deuxième alinéa : "L'utilisation d'éléments et de produits du corps humain à une fin médicale ou scientifique autre que celle pour laquelle ils ont été prélevés ou collectés est possible,..."

Une des particularités de ce texte est la notion de changement de finalité pour un prélèvement pratiqué lors de l'activité de soin. Dans cette situation, il faut procéder préalablement à une déclaration de la collection par l'organisme responsable à l'ARH (si c'est un établissement de santé relevant de sa compétence) et au Ministère de la recherche (art L1243-3; décret en cours de publication) et à la demande d'un avis au CPP.

Cette demande d'avis au CPP doit préciser (art L1211-2) :

- Les modalités d'information spécifique préalable ("...personne dûment informée")
- La possibilité d'opposition de la personne qui est une notion différente d'un consentement exprès
- La possibilité de demander une dérogation au CPP à la recherche de la non-opposition de la personne

Le texte prévoit :

- Le prélèvement sur les personnes décédées
- Un cas particulier est fait pour les recherches génétiques avec l'obligation d'un consentement exprès

La discussion sur ce thème :

Difficulté d'appréciation car tous les textes ne sont pas parus !

Nous n'avons pas d'estimation sur le nombre de collections existantes et sur la charge pour les CPP que représente cette nouvelle activité.

Une nouvelle notion apparaît, celle de l'information et la non opposition qui diffère de l'information et du consentement exprès. Comment tracer cette non opposition ? comment l'apprécier dans le dossier de demande d'avis ?

Les recherches qui prévoient un changement de finalité pour le prélèvement vont devoir déposer une demande d'avis au CPP alors que les anciennes recherches sur des "fonds de tubes" ou des "déchets opératoires" n'étaient que très rarement déclarées.

La loi définit que ces recherches doivent être déclarées par un organisme responsable (équivalent à la notion de promoteur). Aujourd'hui ces organismes responsables regroupent des structures qui pour certaines n'avaient pas l'habitude de faire des déclarations à un CPP. La loi prévoit de différencier pour un organisme les opérations de cession de prélèvement (soumis à autorisation) et les opérations de sous-traitance sur les prélèvements (soumis à déclaration).



II. RECHERCHES PORTANT SUR LES "SOINS COURANTS"

Cette recherche est définie dans l'article L.1121-1-2 dit amendement Fagniez du nom du député qui l'a proposé. Elle est complétée dans le décret 2006-477 (article R 1121-3) avec les exclusions suivantes:

- les recherches qui portent sur des techniques ou des stratégies innovantes, ou considérées comme obsolètes,
- les recherches qui portent sur l'évaluation d'une combinaison innovante d'actes ou de produits, même si chacun d'eux pris isolément est d'utilisation courante....",
- Les recherches portant sur une comparaison de stratégies médicales, lorsque l'une de ces stratégies peut être considérée supérieure à l'autre en termes de sécurité et d'efficacité
- "... Les modalités particulières de surveillance mises en œuvre dans ces recherches ne comportent que des risques et des contraintes négligeables pour la personne qui se prête à la recherche "

Le décret n'interdit pas la randomisation, ce qui de fait l'autorise.

Les recherches portant sur les soins courants avaient au départ inclus les médicaments (phase IV) mais depuis ceux-ci en ont été exclus. Les recherches portant sur les "soins courants" sont soumises aux conditions suivantes :

1. L'avis du comité : avis favorable obligatoire (Art L.1121-1-2° CSP)
2. L'information et le consentement : Article R. 1121-3 " ...pour la personne qui se prête à la recherche. L'information de cette der-

nière fait l'objet d'un document écrit soumis préalablement au comité de protection des personnes".

3. Pour le financement, le soin, "courant", est à la charge de l'assurance-maladie (sans nécessité de recourir à l'article L.1121-16-1 CSP)
4. La recherche (personnel, cahier, informatique, biostatistique...) doit être financée en sus (PHRC, appels offre EPST, DRC, ...)
5. L'assurance est celle de l'établissement de soins
6. La promotion est définie dans l'article L 1121-1-2° : "...La demande auprès du comité est faite par la personne physique ou morale qui prend l'initiative de ces recherches, en assure la gestion et vérifie que son financement est prévu..."

La discussion sur ce thème

Tous les textes ne sont pas parus ce qui complique le débat.

Il est difficile d'évaluer la charge pour les comités de ce nouveau dispositif.

Il est éthique de souhaiter que toutes les recherches soient déclarées.

La mise en place d'un dispositif allégé est un plus pour ce type de recherche.

La sortie du médicament de ce dispositif réduit sa portée

La recherche sur les soins courants va favoriser les études post marquage CE des dispositifs médicaux

Il ne doit pas y avoir pour ces recherches de risque supplémentaire : le risque de la recherche doit être le risque du soin.

La mutualisation

Corinne Guérin (Paris Cochin),
Marie-Claude Feinstein (Aulnay sous Bois)

A l'heure où la nouvelle carte de répartition des Comités de Protection des Personnes (CPP) était présentée par la Direction Générale de la Santé (DGS), la Conférence Nationale des Comités de Protection des Personnes (CNCP) a pour la première fois abordé et mis au programme de son 16^e colloque la question de la "mutualisation".

D'emblée distincte de l'harmonisation, la mutualisation appelait néanmoins une définition claire, ainsi que la délimitation du champ qu'elle peut recouvrir à court ou moyen terme. Elle nécessite également, en prenant appui sur les expériences acquises par certains CPP et en sollicitant la réflexion et la contribution de chacun, l'établissement d'un programme de travail concret, dans l'objectif d'optimiser le fonctionnement des CPP.

L'atelier s'est donc donné pour mission d'initier ce travail en cherchant à préciser ce que serait la mutualisation pour les CPP. Des membres appartenant à des CPP ayant déjà eu recours à une "mutualisation ponctuelle", des membres de différents comités du territoire, des participants venant d'autres horizons et la DGS (représentée par G. Pelé) se sont réunis pour travailler à une mutualisation réfléchie, efficace et optimale.

Cet atelier a conduit à de fructueux échanges qui ont permis d'étayer certains points et de soulever les interrogations que la mutualisation suscite. En explorant les raisons du projet de mutualisation, ainsi que ses objets, les jalons d'un ambitieux projet de répartition des dossiers ont été posés et discutés. Sur ce thème comme sur d'autres, quelques propositions concrètes ont été soumises.

1. La mutualisation : définition

D'une manière générale, le concept de mutualisation englobe l'idée de solidarité, d'entraide et de collaboration également avantageuse pour les collaborateurs. La mutualisation apparaît comme un partage des ressources et des compétences tourné vers l'optimisation de l'action de ceux qui mutualisent.

Ainsi, en ce qui concerne les CPP, la mutualisation – qui n'est pas assimilable à l'harmonisation – peut être définie comme la mise en commun de moyens, destinée à optimiser le fonctionnement interne des Comités en les soutenant dans l'accomplissement de leurs missions.

2. Pourquoi mutualiser ?

Si la mutualisation n'apparaît pas comme une nécessité à tous les comités et si les besoins varient nettement en fonction de la taille des comités, elle demeure un axe de réflexion pertinent pour tous.

Le partage des expériences qu'elle appelle – à travers par exemple la collaboration entre les CPP de Nantes et Angers ou le travail en commun des CPP d'Ile de France il y a quelques années sur la génétique à l'initiative du comité de l'hôpital Cochin – va dans le sens d'un enrichissement réciproque. Par ailleurs, faire part de ses expériences incite nécessairement à la remise en cause, au questionnement de sa propre pratique. C'est ainsi que les deux membres de la mutualisation retirent un avantage à collaborer. Enfin, alors que la formation des membres est au cœur des travaux de la CNCP, il semble que la mutualisation y ait un rôle à jouer.



3. Les objets de la mutualisation

Pour que le concept de mutualisation devienne une méthode de travail, il faut envisager ce qui, dans l'activité quotidienne des CPP, peut faire l'objet d'une telle collaboration.

a. Mutualisation des dossiers

La DGS a formulé des propositions sur la mutualisation des dossiers. S'appuyant sur le décret n° 2006-477 du 26 avril 2006, la répartition des dossiers obéirait à un souci d'équilibrage : lorsque le nombre d'avis déposés auprès d'un comité dépasse un plafond trimestriel fixé, les demandes sont alors transférées à un autre comité. Cette répartition concerne l'ensemble des dossiers, qu'ils appellent un avis délibératif ou un avis consultatif. Lorsqu'un promoteur sollicite un avis, il devrait s'inscrire (en ligne), s'acquitter d'une taxe et, dès lors, obtenir un numéro d'identification. C'est un logiciel qui serait chargé de la répartition aléatoire et automatique des dossiers sur un CPP de l'interrégion, en prenant en compte le calendrier et la charge de travail de chacun des comités. Cette proposition nouvelle a suscité une vive discussion entre les participants de l'atelier. De par la répartition qui prendrait en compte la charge de travail en temps réel de chaque CPP, ce système tend à un équilibre de cette charge. En homogénéisant le nombre de dossiers soumis, l'intérêt du travail des membres des CPP ne peut être qu'accru, particulièrement pour les membres des CPP dont l'activité est actuellement considérée comme faible. La proposition de la DGS se veut également porteuse d'éthique : en matière de recherche institutionnelle, le système pourrait éviter que les projets soient étudiés par "leur" CHU. Enfin, ce système consiste en un guichet unique à l'origine d'une simplification administrative pour les comités en s'imposant comme une procédure standardisée donc lisible auprès des promoteurs.

Des inconvénients ont été pointés, parmi lesquels ce qui a été désigné comme un "gâchis"

de ressources en matière de protocoles imbriqués (principalement les projets de phase I qui évoluent en fonction des résultats de l'étude précédente) ou de protocoles avec phase d'extension. En effet, le système proposé devra nécessairement prendre en compte la "généalogie" des dossiers afin d'assurer un maximum de cohérence à leur étude par les CPP – en l'occurrence par un seul CPP lorsqu'il s'agira de protocoles imbriqués ou avec phase d'extension. Par ailleurs, s'agissant d'un logiciel informatique, certains y voient une déshumanisation de la procédure : les relations de travail qui peuvent s'établir entre un promoteur et un CPP rendent compte d'une meilleure collaboration avec économie de temps notamment. D'autres inconvénients ont été soulignés comme la méconnaissance du terrain pour juger de la qualification du lieu et l'éventualité d'un conflit d'intérêt, en particulier avec les biostatisticiens, qu'il faudra impérativement intégrer dans l'élaboration du futur logiciel ou serveur. Au regard de l'article L 1123-6, cette proposition ne s'oppose nullement à la loi. Cet article stipule en effet qu'"avant de réaliser une recherche biomédicale sur l'être humain, le promoteur est tenu d'en soumettre le projet à l'avis de l'un des Comités de Protection des Personnes compétent pour le lieu où l'investigateur ou, le cas échéant, l'investigateur coordonnateur, exerce son activité[...]". Ainsi, une répartition aléatoire – en fonction des paramètres énoncés précédemment – sur un CPP de l'interrégion répond à l'exigence légale. D'autre part, la mise en place d'un pareil système impose d'équiper les CPP d'un outil informatique en réseau donnant une image instantanée toujours actualisée de leur charge de travail, informant et prenant en compte pour chacun leur calendrier de sessions. La DGS suggère d'ailleurs que les CPP s'organisent pour assurer des roulements de réunions dans le mois et pour organiser des permanences pendant la période estivale (mois d'août essentiellement).

b. Mutualisation des ressources humaines

Dans l'objectif d'optimiser l'efficacité des CPP, le "partage" des professionnels semble important. Ceci aboutirait par exemple à l'élaboration d'une liste de spécialistes (pédiatres, psychiatres, neurologues spécialistes d'affections touchant les majeurs incapables...) diffusée en interne, et donnant à chaque CPP la possibilité d'y recourir. L'élaboration d'une liste "d'experts pointus" est une autre proposition et ce d'autant qu'elle se solderait par une accréditation future par la Haute Autorité de Santé. Les compétences, et donc le travail, des évaluateurs scientifiques membres des comités pourraient tout aussi bien se partager, afin d'offrir à l'ensemble des CPP les services de professionnels hautement compétents. Au niveau interrégional, le recours à un même expert-comptable dans le cadre d'une mutualisation des ressources humaines extérieures pourrait être bénéfique aux CPP.

Au niveau local enfin, les expériences rapportées par certains intervenants de cet atelier ont permis de tirer les avantages inhérents à une mise en commun de moyens humains. Ainsi, les exemples de Lyon A et B et de Broussais-Necker/Hôpital Européen Georges Pompidou, qui ont initié une mutualisation des secrétariats, sont riches d'enseignements : ils peuvent être le point de départ ou venir étayer le débat dans ce domaine. La continuité du service est mise en avant comme élément positif majeur. Mais le partage des locaux, la discussion et la confrontation, par le biais des secrétaires, des différentes habitudes des CPP "rapprochés" par ces initiatives sont à la fois perçus comme des points bénéfiques de la mutualisation et comme une possible perte d'indépendance.

c. Mutualisation logistique

D'un point de vue matériel, l'uniformisation de la méthode de gestion et de suivi des dossiers, par l'intermédiaire du recours à un logiciel commun, semble avoir porté ses fruits dans les comités où l'expérience a été éprouvée tel qu'à Clermont-Ferrand ou bien à la Pitié-Salpêtrière.

C'est également en unissant leurs efforts concernant l'archivage que les CPP pourraient optimiser leur activité. Différentes méthodes sont employées selon les comités, qui pourraient faire l'objet d'une confrontation et d'un débat afin d'envisager une procédure optimale, ou du moins l'élaboration d'un cahier des charges commun, édicté à partir de l'expérience des uns pour répondre aux attentes de chacun.

d. Mutualisation des expériences

C'est aussi l'un des objectifs essentiels de la mutualisation : partager et faire partager les expériences des CPP (au niveau d'une interrégion par exemple, ou plus étroitement à l'échelle de deux ou trois CPP) afin d'échanger sur ses pratiques, de les interroger, de les perfectionner dans une optique de remise en cause constructive tournée vers une amélioration de la réponse des CPP à leurs missions et vers un accroissement de leur efficacité. Les mails, les courriers, les rencontres, les réunions sont autant d'outils permettant de tels échanges. C'est en réfléchissant en commun, dans le cadre de réunions interrégionales par exemple, que la mutualisation pourra débuter puis se développer. A l'échelle nationale, un système de Foire Aux Questions (FAQ) sur le site de la CNCP, semble être opportun pour stimuler et entretenir cette dynamique d'échanges et d'enrichissement mutuel. L'uniformisation de la formation des membres, avec pour support un kit national élaboré par la CNCP pourrait œuvrer dans le sens des propositions précédentes.



En conclusion, un rappel évident s'impose : le besoin de mutualisation n'est pas homogène. En effet, cette dernière est initialement tournée vers les plus petits CPP, dont l'activité plus faible limite naturellement le développement. Mais il est clair, que si la mutualisation semble plutôt favorable aux "petits" comités, elle ne serait en rien défavorable aux plus "gros". En effet, la mutualisation des dossiers, et la répartition automatique s'inscrivent nettement dans une volonté de répartition de la charge de travail, soulageant par là même les comités voyant affluer les demandes. Au-delà même, il s'agit de développer un travail collaboratif visant des bénéfices partagés et sous-tendu par une ambition d'amélioration du fonctionnement.

La mutualisation recouvrirait donc des aspects aussi bien quantitatifs – à travers la répartition des dossiers, des moyens humains, la mise en commun de moyens techniques, ... – que qualitatifs – dans le partage des expériences, les interrogations et la remise en cause de sa pratique par exemple. Sa mise en place devra impérativement inclure la définition d'indicateurs à visée évaluative qui permettront d'apprécier objectivement, après un certain temps, d'une part les bénéfices de cette mutualisation et d'autre part les modifications à envisager.

Enfin, la mutualisation que nous avons d'emblée distinguée de l'harmonisation ne s'oppose ni à la revendication d'indépendance des CPP ni à la pérennité de leur identité propre et de leur singularité.

Certaine de ne pas tendre vers un "clonage" des CPP, la mutualisation, dont ce travail voulait montrer l'intérêt, s'inscrit résolument dans l'esprit des CPP, empreint d'éthique, de réflexions ouvertes, d'indépendance donnant lieu à des débats riches et libres.



Balance Bénéfices/Risques et Information

Jean-Marc Mouillie (Angers)

Thierry de Roehgonde (St Germain en Laye)

L'atelier portait sur la balance bénéfices/risques et la lettre d'information. Disposer de textes de référence communs concernant l'abord de ces questions qui sont au centre du travail des comités de protection des personnes et faciliter aussi en cela les rapports entre les comités d'une part et les promoteurs et les investigateurs d'autre part est le principal vœu qu'ont exprimé les participants.

Premier volet : la balance bénéfices / risques (B/R)

L'idée d'élaborer un questionnaire " listant" les différents éléments et critères d'appréciation de la balance bénéfices/risques, qui pourrait servir de document commun à la disposition des promoteurs et des membres des CPP, recueille l'approbation. Loin de l'aliéner, cette grille structurerait et homogénéiserait la réflexion propre aux comités.

Une première maquette a été élaborée par le comité d'Angers et est proposée à la discussion (cf annexe I) avant sa validation ultérieure par la CNCP.

La réflexion liminaire (qui s'inscrit dans le sillage du travail de l'atelier déjà consacré à ce thème au colloque de la CNCP de Tours en 2005) porte sur la signification de la notion de "balance bénéfices/risques" et ses effets pratiques. Selon les principes généraux de la loi, l'un des rôles des CPP est d'apprécier l'évaluation de la balance B/R telle qu'elle est présentée par le promoteur afin qu'une recherche ne puisse être mise en œuvre "si le risque prévisible encouru par les personnes qui se prêtent à la recherche est hors de proportion avec le bénéfice escompté pour ces person-

nes ou l'intérêt de cette recherche" (article L. 1121-2 du Code de la santé publique). L'horizon de cette évaluation sera, en cas d'acceptation de l'étude, de favoriser la propre évaluation de la personne sollicitée par l'investigateur (ce qui renvoie à la lettre d'information). La réflexion du comité au sujet de cette balance est en ce sens de veiller à faire se communiquer trois points de vue : celui du promoteur, celui du comité, celui de la personne sollicitée.

L'autre élément de complexité tient à ce que tout n'est pas quantifiable dans cette évaluation. Il y a un aspect qualitatif ou interprétatif des notions de contrainte, de risque, de bénéfice. Même si la recherche d'une objectivation des enjeux définit le travail régulateur du comité, ce dernier n'est pas une simple instance de calcul (ni la grille, une matrice comptable). On peut sous cet angle mettre à distance le terme de "balance" pour lui substituer celui de "description" : il s'agit de décrire le plus honnêtement possible d'une part tous les risques avérés et les contraintes, d'autre part tous les avantages pressentis ; la question directrice pour le comité à ce stade des choses (qui précède l'examen de l'information destinée à la personne) étant de savoir si l'étude est digne d'être présentée à des personnes et d'être mise en œuvre vis-à-vis de la collectivité. C'est pour expliciter ce travail de description qu'il a été proposé d'établir un outil de repérage commun. Cette grille ne saurait se substituer à la réflexion, ni se faire l'expression suffisante (complète) des différentes sources d'évaluation, mais elle pourrait utilement servir à homogénéiser a minima les critères d'évaluation entre comités d'une part, entre promoteurs et comités d'autre part.

Quel est l'esprit de l'évaluation de cette "balance" ?

Il semble y avoir au juste deux moments à distinguer concernant l'évaluation par les CPP de la balance B/R qui sont :

1° Juger le caractère satisfaisant de l'évaluation par le promoteur des bénéfices escomptés et des risques potentiels

2° Souscrire à l'opportunité de mettre en œuvre la recherche, que la balance soit "positive" ou qu'elle soit "négative" puisque des essais, à titre exceptionnel, peuvent être entrepris aussi dans ce dernier cas (voir ci-après).

Dans l'esprit, ce ne sont peut-être pas tant des risques et des avantages qui doivent être comparés, confrontés, "pesés" en vis-à-vis, que la ou les justification(s) pour la personne et/ou pour la collectivité d'entreprendre ou non telle recherche.

Ainsi, une balance B/R négative ne doit pas a priori interdire une recherche, et une balance B/R positive ne doit pas a priori l'autoriser. Un essai à grands risques et au bénéfice incertain ne peut-il être entrepris (à titre compassionnel ou d'ultime recours) ? Inversement, une étude dénuée du moindre risque identifiable et aux avantages certains (pour l'investigateur, la communauté des chercheurs) ne peut-elle pas, le cas échéant, faire l'objet d'une réserve des CPP en fonction de la prise en compte du contexte de faisabilité (pour cause de coûts disproportionnés par exemple) ?

La balance B/R est un élément d'information auxiliaire de l'évaluation de la pertinence de l'étude, non la pierre de touche décisive en dernière instance pour la justification de sa mise en œuvre. C'est ainsi que le principe de proportionnalité entre les moyens et la fin doit orienter aussi la réflexion sur la justification d'une mise en œuvre de l'étude. En revanche, il est évident que l'argumentation concernant

cette mise en œuvre aura d'autant plus à se justifier qu'elle contredit une indication forte donnée par l'examen B/R.

L'évaluation (en détail ou globale) de la balance B/R n'est pas figée, elle est susceptible d'évoluer elle-même avec : 1/ le point de vue de la personne se prêtant à l'étude ; 2/ les premiers résultats ou effets de l'essai ; 3/ la découverte de bénéfices, ou au contraire de risques et de contraintes, qui avaient été négligés, sous-estimés ou ignorés ; 4/ de nouvelles connaissances extérieures à l'essai. Le principe de sa réévaluation doit être souligné, même si le comité se prononce en amont de la mise en œuvre.

Pour conclure ce premier axe de réflexion, on retiendra donc que l'évaluation de la balance B/R n'est pas une fin en soi . Cependant elle sera bien souvent l'élément déterminant dans l'appréciation de la "pertinence de la recherche", une des missions des CPP (L.1123-7).

Puisque le respect de la personne doit rester le principe et la finalité de toute évaluation du bien-fondé d'une recherche, la question se pose de la place du sujet qui se prête à la recherche

vis-à-vis de cette évaluation

La personne participant à l'étude doit elle-même se saisir de la balance B/R en y ajoutant ses éléments d'appréciation personnels. Ainsi, pour une personne en fin de vie, perdre ses cheveux du fait d'une chimiothérapie peut représenter une contrainte affective qui l'emporte sur un espoir de survie de quelques semaines. La présentation de la balance B/R à la personne sollicitée doit donc s'efforcer d'être la plus neutre possible et ne pas préjuger de ce que la personne appréciera pour elle-même du poids des risques, des contraintes et des bénéfices.

En tout état de cause, le principe du consentement éclairé a pour sens d'interdire d'opposer un bénéfice dit "objectif" (que peut définir



l'expérimentateur) au bénéfice qui vaut pour la personne concernée. Ce serait d'ailleurs enfreindre le principe du consentement pour tout acte médical tel que l'inscrit la loi du 4 mars 2002.

Se pose ici bien sûr le problème des différents statuts des personnes participant à une recherche vis-à-vis de cette évaluation et notamment celui de l'enfant (voir atelier n°3). D'autant que vis-à-vis de personnes dont la capacité à consentir en toute connaissance de cause n'est pas reconnue en droit, la démarche d'information à leur égard peut paraître indispensable, au-delà des obligations légales. Pour le problème des curatelles et tutelles, ainsi que celui des essais (à forte justification thérapeutique nécessaire) sur des personnes inconscientes, nous renvoyons à une lecture des avis 58, 70 et 79 du Comité Consultatif National d'Éthique (CCCN) portant sur le problème du consentement pour autrui.

La dernière remarque touche la notion problématique de bénéfice collectif.

Il ne faut pas que la balance B/R reconduise les difficultés soulevées par la notion de BID¹, qu'elle est précisément chargée de dépasser, en particulier celle de rendre difficile l'acceptation des recherches principalement cognitives (autrefois sans BID). Les investigateurs "forçaient" souvent cet aspect des choses en affirmant de manière illégitime l'existence d'un BID. Il importe de reconnaître la double existence d'un intérêt collectif de la recherche et d'un devoir de solidarité que certaines personnes peuvent faire leur. La réforme établissant les CPP, fidèle d'ailleurs en cela à l'esprit des CCPPRB, défend la nécessité d'un contrôle social de la recherche mais il y aurait quelques paradoxes contre-productifs à ce que la société limite les recherches au seul bénéfice direct des individus malades. Les principes du consentement et de l'information loyale ont à charge de garantir la non instrumentalisation des personnes, c'est-à-dire l'impossibilité de toute recherche criminelle ou immorale ou inutile. C'est dans ce cadre de vigilance stricte

que les recherches sur des volontaires sains ne présentant pas de bénéfices directs trouvent leur légitimité, sans qu'il soit jamais possible d'exclure tout risque. Il s'agit donc de considérer avec une prudence particulière la notion de "bénéfice collectif", de sorte que le devoir de faire avancer la recherche soit reconnu en tant que source du progrès thérapeutique, sans jamais prévaloir sur la santé et le respect des personnes qui se prêtent aux recherches (principe inscrit dans l'article L. 1121-2 : l'intérêt des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale doit toujours primer sur les seuls intérêts de la science et de la société). La promotion d'une étude sous le seul aspect de sa contribution à un bénéfice collectif plus ou moins démontrable reste problématique, mais les CPP ne doivent pas s'opposer par principe à la recherche de nouvelles connaissances, fussent-elles d'un intérêt scientifique modeste ou incertain. Faire de l'existence d'un intérêt scientifique majeur l'unique critère d'acceptation d'une étude à visée cognitive conduirait en effet à "stériliser" la recherche, sans compter le caractère problématique de la délimitation de cette notion "d'intérêt majeur" vis-à-vis du travail scientifique exploratoire.

Second volet : la lettre d'information

La lettre d'information doit rendre possible l'évaluation juste par la personne qui se prête à la recherche de ce qu'on lui propose. Elle se doit donc d'être une expression plénière de l'éthique de la recherche et de l'éthique de la communication comme souci du lien social. Pour autant, elle n'est qu'un moment du processus d'information. Non seulement, elle est un support écrit qui ne doit pas se substituer à une relation de dialogue avec le médecin investigateur, non seulement il est requis d'informer la personne de toute nouvelle donnée susceptible de modifier sa volonté de rester dans l'étude, mais cette personne doit pouvoir accéder à toute information qu'elle souhaiterait avoir pendant la durée de la recherche,

et même au delà relativement à son droit d'en connaître les résultats (lesquels devront alors lui être présentés avec la même exigence de transparence et de lisibilité que celle qui doit guider la rédaction de la lettre d'information).

Il faut commencer par un constat : ce document est rarement satisfaisant. Alors qu'il engage le promoteur et l'investigateur, il ne bénéficie pas toujours de leur part de l'attention requise.

Il s'agit d'une lettre : elle a un destinataire, et c'est à lui qu'il faut penser en la rédigeant de même qu'en l'examinant dans le cadre des réunions des CPP. La rédaction des documents destinés à la personne participant à l'étude menace d'être détournée de son sens premier lorsqu'elle semble traduire principalement les intérêts et les soucis des investigateurs. C'est un sentiment qu'il n'est pas rare d'éprouver à leur lecture. Il est donc nécessaire de rappeler et de souligner qu'il faut rédiger ces documents en pensant avant tout à leur lecteur.

Il importe de toujours garder à l'esprit que ce lecteur est (par hypothèse) un profane et de ne jamais perdre de vue les impératifs d'une communication réussie entre personnes ne partageant pas les mêmes connaissances et références : "traduire", expliquer, éviter le jargon professionnel, être loyal, s'assurer de la compréhension d'autrui etc. Faute d'une telle attention, la lettre d'information risque d'entretenir ou de creuser une distance entre les expérimentateurs et les personnes qu'ils sollicitent.

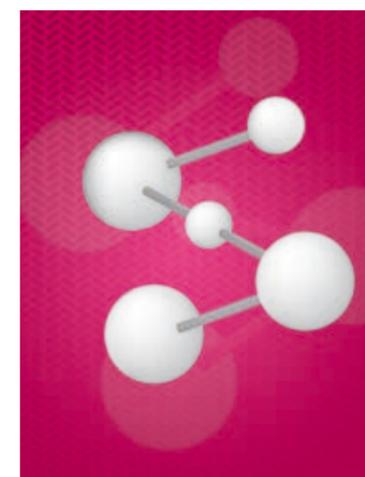
La façon de s'exprimer témoigne de la considération où l'on tient autrui. C'est aussi une façon pour la science de se présenter. Philosophes et linguistes ont fait remarquer qu'il y a une éthique de la langue qui est une éthique de la communauté. L'absence généralisée de res-

pect de la langue dans la rédaction des lettres d'information est à cet égard problématique. Les incorrections orthographiques ou syntaxiques, qui sont monnaie courante, ne peuvent passer pour un aspect secondaire de la lettre d'information. La désinvolture vis-à-vis de la langue s'assimile à un manque de souci vis-à-vis du lien social, lien qu'il s'agit précisément de respecter à travers cette lettre et le formulaire de consentement. La pratique du "copier-coller", qui entraîne parfois des incohérences, est un autre aspect de cette désinvolture. Le Comité d'Angers s'est régulièrement ému de ces problèmes d'expression et de rédaction, et

ne manque pas de les signaler dans ses avis. Il demeure que la prise en charge des corrections de forme ne relève en principe pas des tâches d'un comité.

Un problème qui relève plus essentiellement de ses missions est la délimitation de ce qui doit et ce qui ne doit pas apparaître dans la lettre d'information. Il y a en effet nécessité de réfléchir à ce qui informe et éclaire utilement la personne, versus ce qui est superflu ou source d'obscurité (ceci entraînant souvent cela). Il y a deux formulations

possibles à ce sujet : la première dit que l'on n'informe jamais assez, la seconde tient que "trop d'information tue l'information". On rappellera ici simplement qu'une information n'est pas réductible à l'énoncé de ce qu'on sait. Une information prend son sens dans un contexte de communication ; elle fait référence à une demande ou à un besoin. L'exigence d'une information exhaustive (rappelée dans l'article L. 1123-7) porte donc sur les aspects que l'on ne doit pas ignorer ou laisser dans l'ombre (en particulier toutes les contraintes effectives et tous les risques avérés), et non pas sur l'information scientifique elle-même (ce qui serait une visée illusoire : il n'existe pas de savoir exhaustif possible sur une étude). Le texte offi-



¹ Bénéfice Individuel Direct

ciel parle d'ailleurs d'une information exhaustive et adéquate, ce que nous proposons d'entendre comme l'exigence d'une information intègre, loyale, proportionnée et adaptée à la situation en fonction des intérêts individuels et/ou collectifs à privilégier. La personne doit consentir en toute connaissance de cause, non à titre (illusoire) de spécialiste mis sur un pied d'égalité scientifique. En revanche, on ne peut que rester vigilants à l'égard de démarches d'information qui prétexteraient implicitement de cette précision pour sous-informer les personnes. Tous les aspects importants de l'étude, tous ceux qui concernent directement la personne, tous les mots-clé utilisés doivent être expliqués de telle sorte que chacun puisse les comprendre et que les spécialistes et autres personnes en mesure d'en apprécier la justesse puissent souscrire à ces explications.

Il est bien évident qu'une description détaillée des risques et contraintes liés à la prise en charge normale risquerait de transformer la lettre d'information en traité de pathologie et de thérapeutique. On peut donc suggérer aux promoteurs de hiérarchiser l'information et surtout de bien séparer les aspects négatifs qui existent que l'on participe ou non à la recherche de ceux qui sont encourus du fait de la participation à la recherche. Ce sont ces derniers qu'il s'agit de détailler le plus précisément possible. Le rôle du comité sera de s'assurer ici de la cohérence et de la concordance qui doivent exister entre le protocole et la lettre d'information.

La présentation de la lettre a son importance : longueur, style, nature et clarté du contenu sont des éléments qu'il s'agit d'apprécier. Les rédacteurs ne doivent pas hésiter à "adapter" la lettre et le formulaire de consentement à la recherche plutôt qu'utiliser des formes standardisées. On peut prôner, dans le cas d'études complexes, un texte hiérarchisant entre ce qu'il faut savoir en priorité et des explications plus détaillées afin de ne pas "noyer" l'essentiel (par des polices de caractère, des annexes

ou des encarts type "pour en savoir plus"). Comme on l'a déjà dit, la lettre d'information ne se suffit pas. Elle est l'un des éléments de la démarche d'information dont le centre de gravité reste la relation à autrui (dialogue, présence, écoute). A cet égard, la mention de la possibilité pour la personne sollicitée de poser des questions à tout moment doit y figurer systématiquement (en précisant le nom de l'interlocuteur et les modalités pour le joindre). Quant à la signature, même si on la tient, au-delà de son aspect juridique, pour une marque symbolique importante, elle ne dit rien de la communication effective qui devrait la précéder. La question de savoir s'il est nécessaire de faire parapher chaque page de la lettre (ce qui est la pratique d'un comité au moins), ou encore s'il faut qu'apparaisse la mention "j'ai bien compris" (exigence de certains comités), relève en ce sens de la délimitation du formalisme juridique qu'il appartient au juriste de préciser. (Cette question, soulevée lors de la séance plénière, n'a donc pas été tranchée). Du point de vue éthique, l'existence et la transmission d'une lettre d'information ne garantissent en rien la qualité du consentement. Aussi le rôle de ce dernier est-il bien plutôt de soutenir la communication et de fournir un point d'appui à l'accord dès lors que l'étude est mise en œuvre. La notion de consentement est à mettre à distance d'une simple demande d'autorisation ou d'une stricte contrainte juridique (la loi française protégeant de toute façon les individus contre les coups et blessures, et contre la faute médicale). Son sens est à chercher du côté du lien social, de l'égard dû à la personne d'autrui, fondement éthique constant de la relation clinique ou expérimentale.

Jean-Marc Mouillie

Annexe I

ELEMENTS D'EVALUATION DE LA BALANCE BENEFCES/RISQUES

I. BÉNÉFICES

a Bénéfice individuel

- La personne qui se prête au projet de recherche envisagé peut-elle en attendre un bénéfice personnel ?
- Si oui, ce bénéfice est-il certain ? probable ? seulement possible ? peu probable ? incertain ?
- Sur quel(s) aspect(s) de sa pathologie et/ou de sa situation, ce bénéfice pourrait-il se manifester ?
- A quel(s) facteur(s), ce bénéfice serait-il dû ?
 - action directe sur les symptômes et/ou l'évolution de la pathologie
 - amélioration de la qualité de vie
 - optimisation de la prise en charge
 - effet placebo
 - accès facilité (gratuit par exemple) à des examens et à un traitement
 - démarche altruiste ou positive pour la personne (contribuer au progrès des connaissances, manifester une solidarité avec l'effort de recherche et, donc, les futurs patients et la collectivité, "positiver" sa maladie)
- De quelle manière (critères, méthodes) ce bénéfice pourra-t-il être objectivé ? Il faut prendre en compte au moins deux sources d'évaluation :
 - évaluation "extérieure" (médicale, scientifique, sociale)
 - évaluation subjective de la personne

b Bénéfice collectif

- Si la personne qui se prête au projet de recherche envisagé ne peut en attendre de bénéfice personnel, peut-on au moins envisager un bénéfice collectif ?
- Quelle en serait la nature ?
 - amélioration des connaissances sur la maladie
 - optimisation de sa prise en charge
 - intérêt industriel et économique

II. RISQUES ET CONTRAINTES

- Y a-t-il des risques autres que ceux qu'il est impossible de prévoir ?
- Si oui, les détailler et les graduer systématiquement (tel risque est-il certain ? probable ? seulement possible ? peu probable ? incertain ?)

a Risques individuels

Risques et contraintes physiques

- Les risques physiques auxquels s'expose la personne qui se prête au projet de recherche envisagé engagent-ils éventuellement le pronostic vital ?
- Ou sont-ils éventuellement sérieux ? les décrire
- Ou seulement, ou probablement, anodins ? les décrire
- Ces risques sont-ils temporaires ou permanents et alors susceptibles de laisser des séquelles définitives ? les décrire
- Les examens ou traitements liés à l'essai sont-ils possiblement douloureux et/ou physiquement contraignants ? détailler.



Risques et contraintes psychologiques

- Décrire les risques et contraintes psychologiques encourus par la personne, en distinguant ceux directement liés à l'état de maladie et ceux résultant de la recherche, en se référant à la liste non limitative suivante :
 - souffrance psychique (caractère anxiogène de l'essai, stress, isolement)
 - sentiment de culpabilité
 - irritation
 - sentiment de dépendance
 - dégradation de la perception et de l'image de soi
 - inquiétude quant au respect de la confidentialité
 - crainte sur l'avenir du traitement à l'issue de la recherche
 - "médicalisation" au détriment de la préoccupation humaine (notamment en fin de vie)

Risques socio-économiques

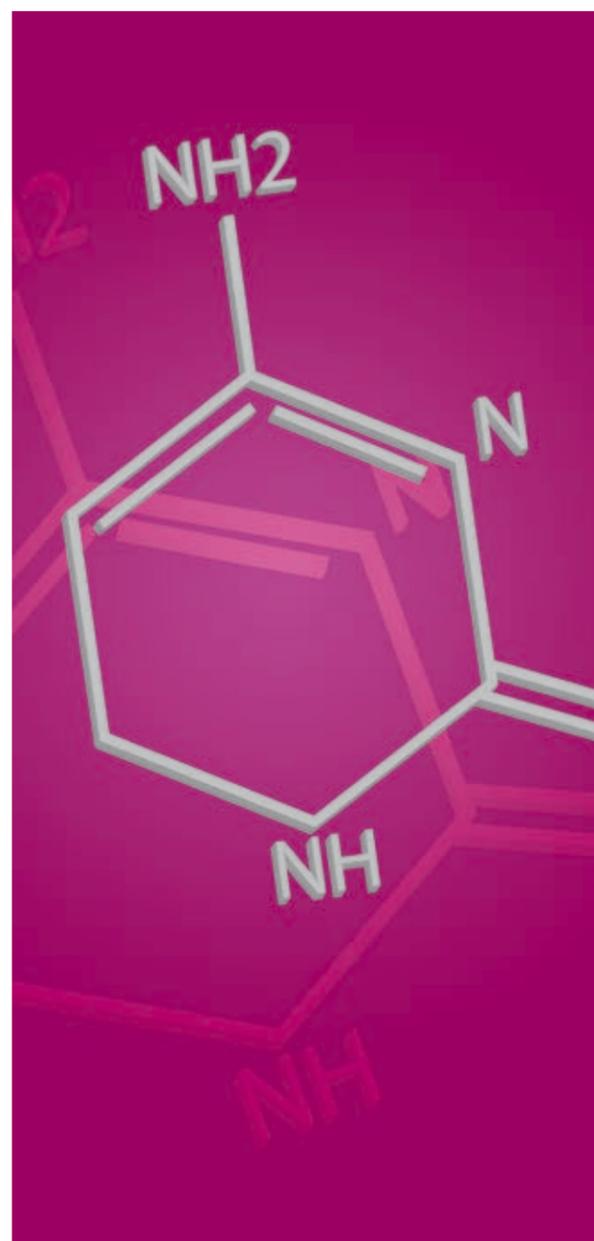
- Décrire les risques sociaux et/ou économiques encourus par la personne, en distinguant ceux directement liés à l'état de maladie et ceux résultant de la recherche, en se référant à la liste non limitative suivante :
 - altération du statut social et/ou sur l'emploi
 - conséquence sur les assurances et les crédits
 - altération de la relation avec les autres (collègues, parents, amis)
 - dévaluation du lien de confiance dans le médecin traitant
 - coûts annexes liés à l'étude ou aux traitements

Contraintes liées à la recherche

- Indiquer les contraintes "objectives" auxquelles la personne devra se soumettre si elle accepte de participer à l'étude, et notamment celles liées directement à la recherche :
 - journées d'hospitalisation supplémentaires
 - consultations et/ou déplacements supplémentaires
 - prises de sang
 - examens complémentaires invasifs
 - examens complémentaires non invasifs
 - questionnaires à renseigner

b Risques collectifs

- effets secondaires tardifs
- risque de résultats erronés (efficacité apparente qui s'annule à moyen ou long terme) et de conclusions hâtives
- utilisation idéologique ou commerciale de l'étude ou de l'essai (avec risque de discrédit de la recherche auprès du public)
- coûts disproportionnés, mauvaise efficacité.



Conférence de Claude Evin

ancien ministre de la santé

"L'information des personnes dans la recherche."

L'information des personnes dans la recherche biomédicale est devenue obligatoire et est encadrée par des textes législatifs et réglementaires.

Si l'on peut souhaiter que cette information fasse désormais partie du quotidien de la recherche, il importe néanmoins de s'interroger d'une part sur les objectifs de cette information, d'autre part sur ses contenus et enfin sur les destinataires de l'information.

Les droits des personnes en médecine et plus généralement en sciences biomédicales sont guidés par deux principes fondamentaux que sont l'autonomie et la dignité de la personne. Ces deux principes, pour être respectés, appellent alors l'information à la personne et le recueil de son consentement quant à l'expérience à laquelle on lui propose de se livrer. Consentement et information sont nécessairement intriqués puisqu'il va de soi qu'un consentement valable ne peut s'obtenir qu'après qu'une information a été délivrée au sujet ; mais réciproquement, il est insuffisant de considérer l'information comme une seule recherche du consentement. De ce point de vue, et en ce qui concerne cette dissociation entre information et recherche du consentement, la loi de 2004 apporte une clarification comparativement à l'ancien texte.

Il est à noter que l'information dans le domaine de la recherche ne répond pas aux mêmes règles que dans le domaine du soin. En matière de soin, l'information est un droit du patient : il peut alors exiger son respect de la part du médecin mais peut également ne pas l'exercer. En recherche, l'information devient un préalable, ainsi que l'exprime l'article L.1122-1 du Code de la Santé Publique : "Préalablement à la réalisation d'une recherche biomédicale sur une personne, l'investigateur ou un médecin qui le représente, lui fait connaître notamment ...". Et, du fait de ce préalable, "aucune recherche biomédicale ne peut être pratiquée sur une personne sans son consentement libre et éclairé, recueilli après que lui a été délivrée l'information prévue à l'article L. 1122-1" précise l'article L. 1122-1-1 du CSP.

Si l'information que doit recevoir le sujet avant de consentir à participer à une recherche biomédicale répond à des critères précis quant aux modalités selon lesquelles elle doit être délivrée, elle est aussi définie par son contenu. Ainsi, l'information préalable à toute recherche doit faire mention de l'objectif, de la méthodologie et de la durée de la recherche. Elle doit par ailleurs préciser les bénéfices attendus par la mise en œuvre de l'expérimentation, les contraintes et les risques prévisibles – qu'il s'agisse des "risques fréquents ou graves normalement prévisibles", selon l'article L.1111-2 du CSP ou bien des "risques graves, même si leur survenue est exceptionnelle", selon un arrêt rendu par la Cour de Cassation en date du 7 octobre 1998 – relatifs à cette expérimentation, y compris en



cas d'arrêt de la recherche avant son terme. L'information délivrée au sujet contient également les modalités de la prise en charge médicale prévues à la fin de la recherche, si une telle prise en charge est nécessaire, en cas d'arrêt prématuré de la recherche et en cas d'exclusion de la recherche. Doit apparaître par ailleurs l'avis rendu par le Comité de Protection des Personnes et l'autorisation de l'autorité compétente (AFSSAPS ou DGS). Le sujet se prêtant à l'expérimentation est informé de son droit d'avoir communication, au cours ou à l'issue de la recherche, des informations que détient l'investigateur concernant sa santé ; il est de plus informé de l'interdiction de participer simultanément à une autre recherche, de la période d'exclusion prévue par le protocole et de son inscription dans le fichier national. Enfin, la personne est aussi informée de son "droit de refuser de participer à une recherche, ou, de retirer son consentement à tout moment sans encourir aucune responsabilité ou aucun préjudice de ce fait".

Notons la particularité inhérente à l'information dans le cadre de recherches en psychologie. En effet, on retiendra que "l'objectif de la recherche ainsi que sa méthodologie et sa durée, peuvent ne faire l'objet que d'une information préalable succincte dès lors que la recherche ne porte que sur des volontaires sains et ne présente aucun risque sérieux prévisible". Mais "une information complète sur cette recherche est fournie à l'issue de celle-ci aux personnes s'y étant prêtées."

A titre exceptionnel, "lorsque dans l'intérêt d'une personne malade le diagnostic de sa maladie n'a pu lui être révélé, l'investigateur peut, dans le respect de sa confiance, réserver certaines informations liées à ce diagnostic. Dans ce cas, le protocole de la recherche doit mentionner cette éventualité."

Le support de l'information préalable délivrée au sujet est défini par la loi : il doit s'agir d'un document écrit résumant les informations communiquées et remis à la personne dont le consentement est sollicité.

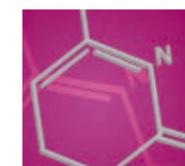
Cette information comporte des caractéristiques constantes pour toutes les recherches. Ainsi, elle doit être "loyale, claire, appropriée", telle que la déontologie médicale l'impose. Par ailleurs, l'article L.1123-7 du CSP stipule que "le CPP rend son avis sur les conditions de validité de la recherche, notamment au regard de : [...] l'adéquation, l'exhaustivité et l'intelligibilité des informations écrites à fournir [...]" Or l'on rappelle que "la recherche biomédicale ne peut être mise en œuvre qu'après avis favorable du CPP et autorisation de l'autorité compétente (art. L1121-4 CSP).

Pour ce qui concerne les échantillons biologiques humains, il est dit dans l'article L.1243-3 du CSP que dans l'avis que le CPP doit formuler (préalablement à la déclaration que l'organisme qui sou-

haite assurer la conservation ou la préparation d'échantillons pour ses programmes de recherche doit faire auprès du ministre) la qualité de l'information des participants à l'établissement de ces collections doit être évaluée. Et l'article L.1121-2 du CSP précise qu'il est obligatoire d'informer une personne dont les éléments et produits du corps humain sont utilisés à une autre fin que celle pour laquelle ils avaient été prélevés ou collectés, sauf lorsqu'un CPP n'estime pas cette information nécessaire.

Enfin, il est important de définir les récepteurs de cette information. C'est évidemment la personne elle-même qui doit être informée et l'article L.1122-2 du CSP envisage les cas particuliers des mineurs non émancipés, des majeurs protégés ou hors d'état d'exprimer leur consentement : "Les mineurs non émancipés, les majeurs protégés ou les majeurs hors d'état d'exprimer leur consentement et qui ne font pas l'objet d'une mesure de protection juridique reçoivent, lorsque leur participation à une recherche biomédicale est envisagée, l'information prévue à l'article L. 1122-1 adaptée à leur capacité de compréhension, tant de la part de l'investigateur que des personnes, organes ou autorités chargés de les assister, de les représenter ou d'autoriser la recherche, eux-mêmes informés par l'investigateur". L'information préalable délivrée à la personne se prêtant à une recherche biomédicale rappelle le "droit d'avoir communication, au cours ou à l'issue de la recherche, des informations concernant son état de santé" (art. L.1122-1 du CSP). De plus, elle est informée des effets indésirables et doit confirmer son consentement, et le CPP, également informé de ces effets indésirables, doit veiller au respect de cette obligation (art. L.1123-10 du CSP). Enfin, la personne ayant participé à la recherche a un droit à l'information après la fin de ladite recherche. L'article L.1122-1 du CSP stipule qu'"à l'issue de la recherche, la personne qui s'y est prêtée a le droit d'être informée des résultats globaux de cette recherche, selon des modalités qui lui sont précisées dans le document d'information". Et pour la recherche sur les médicaments, il est prévu que le résumé du rapport final de la recherche soit mis en ligne sur le site de l'AFSSAPS ou adressé sur demande (art. R.1123-60 du CSP).

Pour les soins courants, il est utile de mentionner la spécificité de l'encadrement légal. Les recherches visant à évaluer les soins courants (autres que les recherches portant sur les médicaments) sont en effet exclues du champ d'application de la loi lorsque tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, mais que des modalités particulières de surveillance sont prévues dans un protocole obligatoirement soumis à l'avis du CPP. Le protocole précise les modalités d'information des personnes concernées.



Conclusion du Colloque

Gilles Guy

Chers Amis,

En acceptant de confier consécutivement à deux petits comités le soin d'organiser son colloque annuel : Angers, cette année après Tours en 2005, la CNCP n'a pas seulement fait le choix de se réunir deux fois dans la "Vallée des Rois". Elle a aussi manifesté qu'à ses yeux la qualité n'était pas affaire de taille et surtout que le réseau des comités de protection jouait un rôle important dans l'aménagement du territoire de la recherche. En renouvelant l'agrément de la quasi-totalité des comités, le Ministre a montré qu'il partageait cette opinion.

Le colloque d'Angers aura, je l'espère, permis à la nouvelle génération des comités de se mettre en ordre de marche. Harmoniser nos méthodes de travail, mutualiser nos moyens et nos actions de formation, se préparer aux nouvelles missions, que ce soit l'évaluation de la balance bénéfice/risques, le regard sur les collections ou la prise en compte des recherches en matière de soins courants et de pédiatrie.

Si notre colloque a atteint ces objectifs, la CNCP aura démontré son utilité et justifié une fois de plus sa quête de reconnaissance.

Vous permettez au Président du comité d'organisation d'exprimer quelques remerciements pour les nombreux soutiens qu'il a trouvés dans la préparation de ce colloque.

À tout seigneur, tout honneur, je voudrais remercier la Direction Générale de la Santé, notre premier sponsor qui, cette année encore, nous a apporté une contribution financière importante.

Ma reconnaissance va aussi aux collectivités territoriales et à leurs responsables, Jacques Auxiette, Président du Conseil régional des Pays de la Loire, Christophe Béchu, Président du Conseil général de Maine et Loire et Jean-Claude Antonini, Maire d'Angers. Les subventions qu'ils nous ont accordées nous ont aidés à respecter ce principe d'indépendance qui nous est cher.

Je voudrais aussi remercier l'Université d'Angers, au travers de deux de ses responsables, le Doyen Daniel Martina qui nous a accueilli dans sa superbe faculté de droit et le Doyen Jean-Paul Saint-André qui a mis à notre disposition les moyens techniques dont nous avons besoin.

J'aurai garde d'oublier le CHU d'Angers et son Directeur Général, Yvonnick Morice, qui a pris en charge le mailing et le programme définitif de notre colloque. Mais auparavant, il avait démontré l'intérêt qu'il porte à la recherche en créant cette Maison de la Recherche Clinique où a pris place notre Comité.

Un grand merci enfin à tous ceux et celles, membres du Comité ou non, qui nous ont apporté leur aide.





Tableau des participants

Chantal BELORGEY	AFSSAPS
Pierre-Henri BERTOYE	AFSSAPS
Farida DIEUDONNE	Ass. Recherche Thérapeutique CH Lyon
Roland MARCA	Biomedicinsure
Patrick VERGNON	Biomedicinsure
Gilles GUY	CCPPRB Angers
Rémy DELVA	CCPPRB Angers
Bertrand DIQUET	CCPPRB Angers
Philippe PEZARD	CCPPRB Angers
Claude BOUDERLIQUE	CCPPRB Angers
Mathilde HUNAUT-BERGER	CCPPRB Angers
Alain MERCAT	CCPPRB Angers
Jean-Louis SAUMET	CCPPRB Angers
Younnick MARTIN	CCPPRB Angers
Pierre LEYNIA DE LA JARRIGE	CCPPRB Angers
Frédéric MOAL	CCPPRB Angers
Denis CHALEIL	CCPPRB Angers
Marie-Anne CLERC	CCPPRB Angers
Cécile ALLEMAN	CCPPRB Angers
Jean-Marc MOUILLIE	CCPPRB Angers
Emmanuel VASSEUR	CCPPRB Angers
Pierre LEMERLE	CCPPRB Angers
Yves HERRAULT	CCPPRB Angers
Martine LAMBERT-PICHON	CCPPRB Angers
Véronique PINEAU	CCPPRB Angers
Florence MOTTIER	CCPPRB Angers
Marie-Claude FEINSTEIN	CCPPRB d'Aulnay Sous Bois
Rolande SCHALK	CCPPRB d'Aulnay Sous Bois
Jean-Luc GAILLARD	CCPPRB d'Aulnay Sous Bois
Philippe CASASSUS	CCPPRB d'Aulnay Sous Bois
Alain TANGUY	CCPPRB Auvergne
Véronique VIGERIE	CCPPRB Auvergne
Antoine COQUEREL	CCPPRB Basse Normandie
Marc PUCHEAULT	CCPPRB de Bicêtre
Brigitte PILATE-DAUSSY	CCPPRB de Bicêtre
Chantal SEMJEN-RAHERISON	CCPPRB Bordeaux B

Nathalie GUITON	CCPPRB Bordeaux B
Igor GALPERINE	CCPPRB de Bordeaux
Nathalie AGAR	CCPPRB de Boulogne Billancourt
Chantal AUBERT-FOURMY	CCPPRB de Boulogne Billancourt
Nicole BERNARD	CCPPRB de Boulogne Billancourt
Brigitte BISSON	CCPPRB de Boulogne Billancourt
France DEBAECQUE	CCPPRB de Boulogne Billancourt
Mariannick LEBOT	CCPPRB de Brest
Dominique CARLHANT	CCPPRB de Brest
Christian FESSARD	CCPPRB Champagne Ardennes
Jean GRUNWALD	CCPPRB de Grenoble
Muriel DUBOIS	CCPPRB de Grenoble
Fabienne LUCZAK	CCPPRB de Grenoble
Eustase JANKY	CCPPRB de Guadeloupe
Jacques LIEFOOGHE	CCPPRB de Lille
Jean-Christophe ARCHANGE	CCPPRB de Lille
Cécile COURIVAUD	CCPPRB du Limousin
Henri LAISNE	CCPPRB de Lyon
Chantal PHILIPPE-JANON	CCPPRB Lyon A
Evelyne DECUILLIER	CCPPRB Lyon B
Sylvie BIN DOREL	CCPPRB Lyon B
Catherine MASSARD	CCPPRB Lyon B
François CHAPUIS	CCPPRB Lyon B
Chantal LOPEZ	CCPPRB Lyon B
Jean-Albert GASTAUT	CCPPRB Marseille 1
Dominique GENRE	CCPPRB Marseille 1
Jean-Louis BERNARD	CCPPRB Marseille 2
Dominique TAILLEFER	CCPPRB Marseille 2
Sylvie HANSEL	CCPPRB de Montpellier
Dominique HILLAIRE-BUYS	CCPPRB de Montpellier
Alain BOYE	CCPPRB de Nantes
Jean-Michel VIENNE	CCPPRB de Nantes
Marithé GUYADER-WIDENT	CCPPRB de Nantes
Marie-Françoise DESCHAMPS	CCPPRB de Nice
Jacques FOURCADE	CCPPRB de Nimes
Catherine HOLZMANN	CCPPRB de Paris Cochin
Marie-Lucie BRUNET	CCPPRB de Paris Cochin



Laurence GALBERT	CCPPRB de Paris Cochin
Corinne GUERIN	CCPPRB de Paris Cochin
Bernadette SMUTEX	CCPPRB de Paris Cochin
Françoise KLEITZ-DRAPEAU	CCPPRB de Paris Cochin
Jean-Claude KRZYWKOWSKI	CCPPRB de Paris Necker
Michel BROYER	CCPPRB de Paris Necker
Jean-Louis PERIGNON	CCPPRB de Paris Necker
Danièle DEPRET-RIUS	CCPPRB de Paris Necker
Blandine LEHMANN	CCPPRB de Paris Saint-Louis
Martina SIMOUA	CCPPRB de Paris Saint-Louis
Michel ANDREJAK	CCPPRB de Picardie
Louis LACOSTE	CCPPRB Poitou Charentes
Séverine MOUSSÉ	CCPPRB Poitou Charentes
Joëlle GUILHOT	CCPPRB Poitou Charentes
Jean-Michel REYMANN	CCPPRB de Rennes
Thierry DELANGRE	CCPPRB de Rouen
Thierry DE ROCHEGONDE	CCPPRB de St Germain en Laye
Katia BERNARD	CCPPRB de St Germain en Laye
Jean-louis IMBS	CCPPRB de Strasbourg
Astrid ROLAND	CCPPRB de Strasbourg
Philippe BERTRAND	CCPPRB de Tours
Jacques WAGNER-BALLON	CCPPRB de Tours
Philippe ROULEAU	CCPPRB de Tours
Françoise RESSEGUIER	CCPPRB de Tours
Nathalie BRION	CCPPRB de Versailles
Bernard CLAIR	CCPPRB de Versailles
Frédérique GALACTEROS	CCPPRB Henri Mondor - Créteil
Chantal POLISSARD	CCPPRB Henri Mondor - Créteil
François LEMAIRE	CCPPRB Henri Mondor - Créteil
Françoise ROUDOT-THORAVALE	CCPPRB Henri Mondor - Créteil
Elisabeth FRIJA-ORVOEN	CCPPRB Hôtel Dieu Paris
Jean-Michel ZUCKER	CCPPRB Hôtel Dieu Paris
Thierry HERGUETA	CCPPRB Pitié Salpêtrière Paris
Victor-Georges LEVY	CCPPRB Saint-Antoine Paris
Annie GAVAUDAN	CCPPRB Saint-Antoine Paris
Françoise LEFEVRE	CCPPRB Saint-Antoine Paris
Christine GRICOURT	CCPPRB Saint-Antoine Paris
Philippe RUSH	CCPPRB Saint-Etienne

Jacqueline VALLON	CCPPRB Saint-Etienne
François BOULANGER	CCPPRB Toulouse 1
Patrick CHIOTASSO	CCPPRB Toulouse 1
Elise FOURTANE	CCPPRB Toulouse 1 et 2
Anne-Marie DUGUET	CCPPRB Toulouse 2
Marie VIGNES	CCPPRB Toulouse 2
Evelyne SCOTET-CERATO	Centre René Gauducheau - Nantes
Jean EMILE	CHU Angers
Pascale WIRQUIN-AURIEL	CHU Angers
Pascal GLEMAIN	CHU Hôtel Dieu de Nantes
Liliane COTTE	CIC-EC de la Réunion
Edith MASSON	Colloque CNCP
Vanessa FROUIN	Colloque CNCP
Hélène MAINGRET	Colloque CNCP
Anne-Gaëlle FRIN	Colloque CNCP
Marion CLERET	Colloque CNCP
Carole DIVET	Colloque CNCP
Valérie MANCEAU	Colloque CNCP
Marie CHANSELLE	Colloque CNCP
Catherine HUE	CRC CHU Angers
Marie-Anne POIRON	CRC CHU Angers
Anne PONTHEUX	CRC CHU Angers
Mathilde PLASSAIS	CRC CHU Angers
Anthony BAILLEUL	CRC CHU Angers
Nathanaëlle TRICHEREAU	CRC CHU Angers
Laure MASSON	CRC CHU Angers
Béatrice GABLE	CRC CHU Angers
Amina MOUSSA	DAMRC CHU Angers
Nicole PELLETIER-KOVAC	DG Hôpital des Quinze Vingts - Paris
Yvonnick MORICE	Directeur Général du CHU d'Angers
Danielle GOLINELLI	Direction Générale de la Santé - Paris
Gérard PELE	Direction Générale de la Santé - Paris
Sabine KENOUCHE	Direction Générale de la Santé - Paris
Jean-Marc LAURENT-VO	Direction Générale de la Santé - Paris
Hélène KHODOSS	Direction Générale de la Santé - Paris
Daniel MARTINA	Doyen de la Faculté de Droit d'Angers
Jean-Paul SAINT-ANDRE	Doyen de la Faculté de Médecine d'Angers
Salima TAYMI	DRASS d'Alsace

Ronan OLLIVIER	DRASS des Pays de la Loire - Nantes
Brigitte SIMON	DRASS des Pays de la Loire - Nantes
Jocelyne ROUSSELLE	DRC CHRU de Lille
Denise JOLIVOT	DRC CHU Angers
Anne OMNES	DRC CHU de Nantes
Véronique CHAMBRETAUD	DRC CHU de Rouen
Joëlle VIDAL	DRC CHU de Rouen
Catherine CERESER	DRC Hospices Civils de Lyon
Valérie PLATTNER	DRC Hospices Civils de Lyon
Manuel ORSAT	Etudiant Faculté de Médecine Angers
Benoît ROUSSEAU	Etudiant La Pitié Salpêtrière Paris
Charlotte CHARPENTIER	Etudiante Faculté de Médecine Angers
Harmony BENATRE	Etudiante Faculté de Médecine Angers
Lucie PATARIN	Etudiante Faculté de Médecine Angers
Elodie TEIL	Etudiante Faculté de Médecine Angers
Estelle ZERBIB	Etudiante Sunnikan Consulting
Vincent DIEBOLT	Fédération Hospitalière de France
Marie ERBAULT	Haute Autorité de Santé
Elisabeth HULIER	Institut Curie Paris
Bérengère LANGELLIER-COCTEAUX	Laboratoire Boehringer Ingelheim
Christine PORQUET	Laboratoire Bristol Myers Squibb
Christophe BADUEL	Laboratoire GlaxoSmithKline
Rémi LE COENT	Laboratoire GlaxoSmithKline
Florence JOLY	Laboratoire Merck Santé
Armelle MIJONNET	Laboratoire MSD Chibret
Valérie GERARD	Laboratoire MSD Chibret
Catherine LE GOUEFF-GAUFFRE	Laboratoire Pfizer
Joëlle BEDOUET	Laboratoire Schering-Plough
Isabelle DAVID	Laboratoire UCB
Carla CARVALHO DOS SANTOS	Laboratoire Wyeth Pharmaceuticals
Claire SIBENALER	LEEM Paris
Patrice BECKER	Lyon
Dorine JAMBUT	Recherche Clinique CHU de Nantes
Peggy AGENEAU	Recherche Clinique CHU de Nantes
Christine DELONCA	Recherche Clinique CHU Montpellier
Odile SECHOY-BALUSSOU	Recherche Clinique CHU Montpellier
Fabien CHAILLOT	Unité de Recherche Clinique CHU de Caen
Paul CALES	Vice-Doyen (recherche) Fac Médecine d'Angers

Notes personnelles



CPP Ouest II - Angers

Maison de la Recherche clinique

4 rue Larrey - 49933 Angers cedex 9

Tél. 02 41 35 52 15 ou 02 41 35 79 22 - Fax 02 41 35 54 00

cpp.ouest2@univ-angers.fr