

► Depuis 1988 et le vote de la loi Huriet-Sérusclat qui a organisé en France la recherche sur l'être humain, le débat sur la mission des Comités de protection des personnes (ex-CCPPRB, devenus, depuis la loi de santé publique de 2004, des CPP) n'a pas faibli. Les législateurs de 1988, puis le ministre de la Santé de 2003 et, plus généralement, les juristes expliquent que cette mission n'est « ni scientifique, ni éthique ». Les membres des comités, qui depuis 1990 ont examiné des milliers de protocoles, savent par leur pratique que cette mission est à la fois scientifique et éthique, en plein accord avec leurs homologues étrangers. Ils démontrent qu'il est impossible d'analyser le rapport bénéfice/risque des protocoles qui leur sont soumis sans une évaluation scientifique. Il faut remonter aux origines de la loi française, au milieu des années 1980, et au débat qui avait opposé à l'époque les législateurs et le président du Comité consultatif national d'éthique pour comprendre les raisons de cette étrange crispation idéologique, si française. ◀

La mission des Comités de protection des personnes en France : ni éthique, ni scientifique ?

François Lemaire



Service de réanimation
médicale, Hôpital Henri
Mondor, 51, avenue
du Maréchal de Lattre
de Tassigny,
94010 Créteil Cedex, France.
francois.lemaire@hmn.ap-hop-paris.fr

Health ayant été mises en cause par une organisation de consommateurs, l'*Alliance for Human Research Protection* (www.ahrp.org), le bureau fédéral de supervision avait suspendu l'activité de recherche de l'*ARDS network*, c'est-à-dire deux projets multicentriques de plusieurs millions de dollars, pendant plus d'un an, à la fureur des investigateurs, accusés de mettre en péril la vie des sujets enrôlés dans leurs projets. L'activité des centres n'a pu reprendre que lorsque chaque comité éthique de la recherche local eût revu les formulaires de consentement qui devaient maintenant mentionner explicitement que l'un des risques potentiels des essais en question était la mort... [4]. De nombreux articles insistent aujourd'hui sur les difficultés croissantes que rencontrent aux États-Unis les comités éthiques, difficultés qui tiennent à la complexité accrue des protocoles qui leur sont soumis et à la grande disponibilité demandée à leurs membres [5, 6].

Rôle des CPP : une difficile approche

En France, la mise en cause des CCPPRB a été jusqu'ici plus feutrée. Le débat sur le rôle des comités a pourtant été particulièrement animé. Des nombreuses exceptions culturelles françaises, la mission statutaire confiée aux comités de protection par le législateur est une des plus cocasses : elle n'est, comme l'avait expliqué Claude

Les comités éthiques de la recherche, appelés en France Comités de protection des personnes (CPP, ex-CCPPRB), ont un rôle essentiel dans le déroulement des essais cliniques dont ils assurent un contrôle préalable obligatoire et indépendant, essentiel, mais aussi difficile, exigeant, demandant à ses membres de la disponibilité, de la compétence et du dévouement. Aux États-Unis, plusieurs scandales récents – les accidents mortels de Philadelphie [1] et de Baltimore [2] – ont entaché l'image de ces comités, amenant à leur réorganisation administrative et à l'accentuation du contrôle exercé par un bureau fédéral, l'*OHRP* (*office for human research protection*). La récente controverse dite de l'*ARDS* (*acute respiratory distress syndrome*) *network*, largement médiatisée (un quasi numéro spécial du *New England Journal of Medicine*, en avril 2003), en est un bon exemple [3]. Les recherches menées par un réseau de chercheurs financés par le *National Institute of*

Huriet à la Commissions des affaires sociales du Sénat en 1988, et comme l'avait rappelé en 1994, puis en 2004, Jean-François Mattei, ni éthique, ni scientifique ! C'est que les comités, avait expliqué Jean-François Mattei, sont « une instance chargée de vérifier que les dispositions législatives et réglementaires qui s'appliquent aux expérimentations humaines sont respectées ». Pourtant, partout ailleurs dans le monde, les Comités éthiques de la recherche (*ethic research committees*), Comités indépendants (IEC) ou encore institutionnels (IRB), ont pour mission de vérifier que l'information donnée aux patients est loyale et complète, que le rapport risques/bénéfices est acceptable, que les protocoles sont globalement « pertinents » aux plans méthodologique et scientifique et que les investigateurs ont les connaissances et l'expérience requises pour mener cette recherche à bien. Cette conception d'une expertise scientifique et éthique, simple et de bon sens, est reprise dans tous les textes et recommandations internationaux, depuis la déclaration d'Helsinki qui en avait posé le principe pour la première fois en 1975 (révision de Tokyo), jusqu'aux « bonnes pratiques » cliniques de l'ICH (*international conference for harmonisation*), les *guidelines* du CIOMS (*council for international organizations of medical sciences*), le protocole d'Oviedo et son protocole additionnel, ou la Directive européenne « recherche clinique » 2001/20/CE.

Les membres des Comités de protection français n'ont pas eu d'autres principes de fonctionnement depuis leur installation en 1990, mais, s'ils les revendiquent trop ouvertement, le « ni scientifique-ni éthique » officiel leur est opposé par les juristes [7]. Cette opposition ou incompréhension réciproque entre le monde des juristes (ceux qui commentent la loi) et celui des médecins-investigateurs (ceux qui l'appliquent sur le terrain) était manifeste lors de la récente table ronde de Giens consacrée aux CPP [8] : « ...le droit donne aux mots un sens particulier. Il y a toutes les chances que les notions d'« avis », de « validité » et de « pertinence » ... selon les juristes diffèrent du sens qu'on leur donne dans le langage courant, voire dans celui des professionnels de la recherche biomédicale ».

C'est dans les origines de notre législation, au milieu des années 1980, qu'il faut rechercher les causes de cette dispute sémantique, si française. On sait que c'est sous la pression de l'industrie pharmaceutique qui s'exaspérait de ne pouvoir réaliser en France des essais de phase 1 sur volontaires sains, relayée par un groupe de pharmacologues cliniciens soucieux de professionnaliser la recherche sur le médicament et d'asseoir leur discipline nouvellement créée, qu'un projet de loi avait été proposé à la Commission des affaires sociales du Sénat en 1988 [9]. Ce sera la loi Huriet-Sérusclat. Un des points les plus ardemment discutés lors de l'élaboration de la loi est justement le rôle que devront jouer les comités éthiques de la recherche, comme le raconte Jean-Paul Demarez, un des acteurs de cette époque [10]. Le rapport Braibant, « De l'éthique au droit » commandé au Conseil d'État par le Premier ministre de l'époque, Jacques Chirac, prévoyait que les comités, en sus des avis qu'ils auraient

à donner sur les projets de recherche, pourraient avoir une « ...activité de consultation, de réflexion, et d'information... ». Surtout, le professeur Jean Bernard avait proposé que le Comité consultatif national d'éthique (CCNE), qu'il présidait alors, assurât la coordination des comités locaux et puisse être saisi en appel dans les cas litigieux. Mais les industriels du médicament, le sénateur Huriet et le petit noyau de pharmacologues qui le conseillaient craignaient par-dessus tout une dualité du processus d'autorisation, éthique et administrative, source de retard à la mise en œuvre des essais. Jean-Paul Demarez [10] suggère qu'il y avait en réalité, derrière ce débat en apparence ésotérique, une banale lutte de pouvoir : qui serait en définitive responsable de l'expérimentation et du développement d'un médicament, l'industriel (le promoteur) ou la structure médicale et/ou administrative de contrôle ? À cet égard d'ailleurs, la position du LEEM (Les Entreprises du Médicament, anciennement Syndicat national des industries pharmaceutiques) rejointe par l'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé), n'a pas varié, comme l'ont bien montré les débats qui viennent d'accompagner l'élaboration de la loi de santé publique et la rédaction de ses décrets d'application. Les inspirateurs de la loi craignaient aussi que s'installât une confusion entre les comités dédiés à l'examen des projets de recherche et les comités éthiques hospitaliers, dont la mission est de répondre aux praticiens qui les sollicitent dans le domaine du soin et de la thérapeutique, et dont beaucoup n'ont d'ailleurs pas survécu à la mise en œuvre des CCPPRB après 1990 (cette crainte n'était pas infondée, ce mélange des genres existe encore aujourd'hui en Belgique [11]). Ils redoutaient enfin la prééminence des médecins dans ces comités de protection et leur mise sous influence de certaines fortes personnalités aux prétentions « éthiques » dogmatiques, parfois bien encombrantes [10].

Sans surprise, le texte de loi voté en 1988 allait apaiser toutes ces inquiétudes [12]. Les comités n'auraient qu'un rôle consultatif (d'où leur nom de CCPPRB, comités consultatifs...), la pluralité de leur composition serait garantie, ils ne s'appelleraient d'ailleurs pas comités d'éthique de la recherche, mais comités de protection des personnes, et au nom de leur indépendance statutaire, ils n'auraient aucun lien ni avec le CCNE, ni d'ailleurs entre eux, leur conférence nationale, la CNCP (Conférence nationale des comités de protection) n'ayant été reconnue comme un interlocuteur autorisé par la Direction générale de la santé qu'à une date très récente. Quant à leur mission, elle était fixée par la loi (version révisée de 1994) : « Le comité rend son avis sur les conditions de validité de la recherche au regard de la protection des personnes ». Pour que cela soit parfaitement clair, Jean-François Mattei expliquera à cette occasion : « les CCPRB ne sont ni des comités scientifiques, ni des comités locaux d'éthique... ». Depuis, plusieurs propositions d'amendements visant à renforcer le rôle « scientifique » des comités ont été bloquées, notamment en 2002, à l'occasion du vote de la loi « Droits des malades » (2002-303 du 4 août 2004).

Qu'en est-il aujourd'hui ?

En fait, l'évolution de la loi, et surtout la pratique au quotidien des comités et le pragmatisme ont depuis quinze ans largement vidé ce débat de toute réalité.

En conformité avec la directive européenne 2001/20/CE, le caractère consultatif des comités a dû être abandonné, et leur appellation convertie en « Comités de protection des personnes » (CPP). Le fait est qu'aujourd'hui, après le vote de la loi de santé publique d'août 2004, un essai ne peut débuter qu'après l'avis favorable du CPP, dont le rôle est ainsi renforcé.

Il n'y a jamais eu la moindre ambiguïté concernant une éventuelle fonction de conseil « éthique » en pratique hospitalière que se seraient arrogés les CCPPRB. C'est au contraire l'inverse qui s'est produit, les comités limitant leur champ de compétence et refusant de donner un avis sur des protocoles de recherche « hors champ » qui leur étaient soumis, forçant les investigateurs à soumettre leurs projets à d'autres instances, telles que les comités éthiques hospitaliers ou des sociétés savantes [13]. Mais la loi de santé publique (2004-806 du 9 août 2004) va rendre obligatoire l'avis du CPP pour les recherches « inscrites dans le soin courant » (article CSP L. 1121-1), ce qui, joint à son avis désormais nécessaire sur les collections, institué par la loi de bioéthique, va élargir notablement son champ de compétence.

Missions des comités

La mission des comités a toujours été et reste certainement centrée sur la protection des patients, ce qui en pratique n'a rien d'antinomique ni avec l'éthique, ni, nous le verrons, avec leur compétence scientifique.

Respect des droits et de la dignité des patients

Les comités, lorsqu'ils analysent un protocole de recherche, doivent étudier avec la plus grande attention les formulaires d'information et de consentement destinés aux personnes qui seront sollicitées pour participer à cet essai. Cette information, qui sera la base de leur consentement (ou de leur refus), doit être loyale, claire, compréhensive, notamment en ce qui concerne les contraintes, inconvénients et complications potentielles de la recherche envisagée.

La loi (article CSP L. 1123-7) détaille très précisément les domaines que les comités devront contrôler : l'adéquation, l'exhaustivité et l'intelligibilité des informations écrites à fournir ; la procédure à suivre pour obtenir le consentement éclairé ; la justification de la recherche sur des personnes incapables de donner leur consentement éclairé ; la nécessité éventuelle d'un délai de réflexion ; la nécessité éventuelle de prévoir, dans le protocole, une interdiction de participer simultanément à une autre recherche ou une période d'exclusion ; l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre ; la qualification du ou des investigateurs ; les montants et les modalités d'indemnisation des participants ; les modalités de recrutement des participants ; si la constitution

d'un comité de surveillance indépendant (DSMB) est ou non prévue ; si le document d'information prévoit les modalités par lesquelles la personne qui s'est prêtée à une recherche sera informée, à l'issue de la recherche, de ses résultats globaux (article CSP L. 1122-1-6°) ; si le consentement, en cas de risque « sérieux » (?) de cette recherche sur une personne incapable de consentir, doit être donné par le juge des tutelles (article CSP L. 1122-2-II).

Évaluation de la pertinence de la recherche

La loi demande aux CPP de vérifier la pertinence de la recherche (dans la version de 1988, il était précisé : la pertinence globale). C'est l'interprétation que l'on donne à cette pertinence qui a allumé la controverse sur l'expertise scientifique que l'on reconnaissait ou non aux comités. Les représentants de la CNCP ont constamment maintenu que l'appréciation de la pertinence de la recherche ne pouvait que reposer sur une analyse du contenu scientifique du protocole, ce qui comprend le rationnel de cette recherche, fondé sur une étude bibliographique, la méthodologie, la faisabilité, ce qui implique de regarder le recrutement du ou des centres contactés et la taille prévue de l'échantillon. C'est pour cette raison que la plupart des comités sollicitent deux rapporteurs, l'un chargé spécifiquement de l'analyse des documents d'information et de consentement, l'autre, qui bien souvent n'appartient pas au comité, étant responsable d'une analyse scientifique. Cette analyse est bien entendu globale et ne peut entrer dans les détails. C'est aussi à cet expert qu'il revient souvent d'expliquer aux membres non médecins des comités les éléments scientifiques et méthodologiques du protocole qui leur est soumis, leur permettant de se forger une opinion. Il ne peut y avoir d'analyse « éthique » d'un projet sans compréhension des données scientifiques qui le sous-tendent, sauf à se livrer à un exercice ésotérique et purement spéculatif. L'article R.1123-4 du décret d'application de la loi, qui fixe la composition des comités, n'a-t-il pas prévu la présence en leur sein d'au moins « une personne qualifiée en raison de sa compétence en biostatistique », reprenant une suggestion contenue par un rapport du CCNE de 1984 ?

Le fait de solliciter un rapporteur scientifique et de l'entendre en séance transforme-t-il pour autant le CPP en un « comité d'experts », comme semblaient le craindre certains des membres de la table ronde de Giens [8] ? La réponse est évidemment non, et ce débat encore une fois bien ésotérique.

Protection contre les risques de la recherche

La loi demande aux comités de vérifier le « caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus » afin de les empêcher d'autoriser des essais pour lesquels ce rapport risque/bénéfique ne serait pas favorable. Cet exercice n'est ni théorique, ni inutile : l'histoire de la recherche clinique est malheureusement riche d'essais dangereux, voire mortels, pour les malades qui s'y prêtent [14]. Mais, à nouveau, cet exercice ne peut être effectué

que sur la base d'une bonne analyse scientifique de l'essai. L'évaluation du rapport bénéfice/risque est familière aux médecins, c'est la base même de leur exercice quotidien de la médecine et de la thérapeutique. Encore faut-il qu'une analyse scientifique pertinente de l'essai permette aux membres du comité, médecins et non médecins, d'en connaître les dangers prévisibles.

Conclusions

Le débat spécifiquement français sur la mission des comités de protection – ni éthique, ni scientifique... ? – âprement disputé il y a dix ou quinze ans et devenu à peu près incompréhensible aux acteurs d'aujourd'hui, est vraisemblablement en train de s'éteindre. La transposition de la Directive européenne, effectuée dans la loi de santé publique votée en août 2004 au nom de la nécessaire harmonisation des législations nationales au sein de l'Union européenne, a permis de supprimer quelques-uns des blocages et spécificités de la loi de décembre 1988. La directive a rendu obligatoire l'avis favorable du comité pour qu'un essai puisse débiter. Elle a utilement reformulé les missions des comités. Les CCPPRB français, qui ont examiné depuis 1990 des milliers de protocoles de recherche, l'ont fait avec pragmatisme, dans une perspective éthique et scientifique, en établissant une jurisprudence commune avec celle des comités éthiques de la recherche du monde entier. Car c'est justement l'analyse scientifique et éthique des protocoles de recherche qui leur permet de remplir leur mission statutaire, la vérification «...que les dispositions législatives et réglementaires qui s'appliquent aux expérimentations humaines sont respectées». ♦

SUMMARY

The mission of the « Comités de protection des personnes » (CPP) in France : neither ethical, nor scientific ?

In France, research on human beings was first organized (and legally authorized) in 1988 by a law (so called Huriet-Séruclat). Since then,

the specific mission of research ethics committees (RECs) has been heavily disputed. The legislator explained that the role of RECs is neither ethic nor scientific. It is « to control that the research protocol has been drafted according to the law ». Of course, this is clearly at odds with the common practice of RECs in France and abroad as well. The assessment of the benefit/risk balance and of the « pertinence » of the protocol cannot be achieved without a clear understanding of its scientific rationale. Origin of this French « cultural exception » is to be found in the historic context of the elaboration of the law, back in the mid Eighties. ♦

RÉFÉRENCES

1. Shalala D. Protecting research subjects: what must be done? *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 808-10.
2. Steinbrook R. Protecting research subjects: the crisis at Johns Hopkins. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 716-20.
3. Steinbrook R. How best to ventilate? Trial design and patient safety in studies of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 1393-401.
4. Silverman HJ, Luce JM, Lanken PN, et al. Recommendations for informed consent forms for critical care clinical trials. *Crit Care Med* 2005 ; 33 : 867-80.
5. Phillips D. IRBs search for answers and support during a time of institutional change. *JAMA* 2000 ; 283 : 729-30.
6. Marshall E. Review boards : a systel in jeopardy ? *Science* 1998 ; 280 : 1830-1.
7. Moret-Bailly J. Les avis des Comités de protection des personnes dans la loi du 9 août 2004. *Thérapie* 2005 (sous presse).
8. Demarez JP, Brion N, Belorgey C. Comités de protection des personnes : rôle vis-à-vis des promoteurs, des autorités compétentes et des patients. Un Atelier de Giens XX (3-5 octobre 2004). *Thérapie* 2005 (sous presse).
9. Lechopier N. La distinction soin/recherche dans la genèse de la loi Huriet. Mémoire en vue de l'obtention du DEA de philosophie, sous la direction du Pr Anne Fagot-Largeault. Collège de France. Paris : Université Paris-I Panthéon-Sorbonne, 2002 : 100 p.
10. Demarez JP. Le CPPRB, des origines à demain. *La Lettre du Pharmacologue* 2004 ; 18 : 59-71.
11. Meulenbergs T, Vermeylen J, Schotsman PT. The current state of clinical ethics committees in Belgium. *J Med Ethics* 2005 ; 31 : 318-21.
12. Huriet C. Éthique et protection des personnes dans la recherche. *Éthique et Santé* 2004 ; 1 : 19-21.
13. Lemaire F. La commission éthique de la SRLF : pour quoi faire ? *Réanimation* 2003 ; 12 : 465-7.
14. Freeman B, Danner R, Banks S, Natanson C. Safeguarding patients in clinical trials with high mortality rates. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 164 : 190-2.

TIRÉS À PART

F. Lemaire



ISBN : 2-84294-103-7 248 pages

Bon de commande

À retourner à EDK, 10 Villa d'Orléans - 75014 PARIS
Tél : 01 53 91 06 06 - Fax : 01 53 91 06 07 - E-mail : editorial@edk.fr

NOM : _____ Prénom : _____
Adresse : _____
Code postal : _____ Ville : _____
Pays : _____
Fonction : _____

Je souhaite recevoir l'ouvrage **Trisomie 21** : 15 € + 3 € de port = **18 € TTC**
en _____ exemplaire, soit un total de _____ €

Par chèque, à l'ordre de EDK
 Par carte bancaire : Visa Eurocard/Mastercard

Carte n° _____
Date d'expiration : _____

Signature : _____

