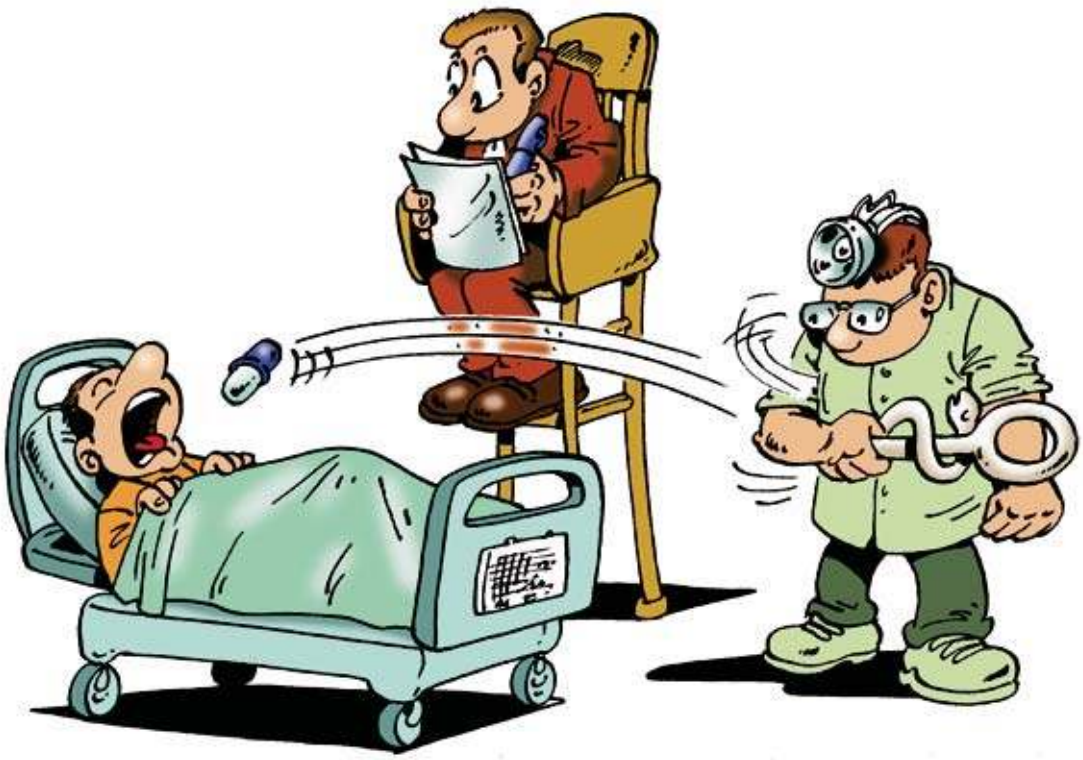
Collectif
Interassociatif
Sur la
Santé

leCISS
Collectif Interassociatif Sur la Santé

1ère ÉDITION



Recherche impliquant la personne humaine

Guide du représentant des usagers en comité de protection des personnes (CPP)

Remerciements :
À Christophe Demonfaucon, qui a rédigé ce guide
À Micheline Claes pour son témoignage et sa relecture attentive

Sommaire

INTRODUCTION: POURQUOI LES COMITÉS DE PROTECTION DES PERSONNES ? 4

LES PREMIERS CODES D'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE ET LES TEXTES INTERNATIONAUX 4

DEPUIS LES ANNÉES 1980: LA LONGUE GENÈSE DES CPP FRANÇAIS 7

PREMIÈRE PARTIE: LE RÔLE ET LE FONCTIONNEMENT DU COMITÉ DE PROTECTION DES PERSONNES 11

LES MISSIONS DU CPP 11

1/ Ce que dit la loi 12

2/ Sur quelles catégories de recherche le CPP intervient-il ? 12

3/ Quelles sont les phases de la recherche clinique ? 14

4/ Le rôle des CPP au-delà de la loi 18

ORGANISATION ET FONCTIONNEMENT D'UN COMITÉ DE PROTECTION DES PERSONNES 18

1/ Les membres du comité de protection des personnes 18

2/ Le fonctionnement du mandat et les engagements des membres 19

3/ Plus que des engagements, des règles déontologiques 21

4/ La gestion des conflits et des liens d'intérêt directs et indirects 21

5/ L'organisation institutionnelle du CPP 24

6/ Le fonctionnement quotidien du CPP 25

DE QUOI EST CONSTITUÉ UN DOSSIER DE RECHERCHES QUI ARRIVE EN CPP ? 29

DEUXIÈME PARTIE: LE RÔLE DU RU EN CPP 31

LA PLACE DU REPRÉSENTANT DES USAGERS DANS UN COMITÉ DE PROTECTION DES PERSONNES 31

1/ Pourquoi des représentants des usagers en CPP ? 31

2/ Les points de vigilance du RU 32

3/ Pour comprendre les grandes lignes d'un dossier de CPP 35

4/ Durant la réunion du CPP 36

ÊTRE RAPPORTEUR D'UN DOSSIER DANS UN CPP 37

1/ Par où commencer ? 38

2/ A quoi faire attention en général ? 39

QUE CONTIENT LE PROTOCOLE DE RECHERCHE ? 40

LE DOCUMENT D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ, UN DOCUMENT CLÉ POUR L'USAGER 43

1/ Les points à vérifier 43

2/ Le consentement: quelques règles particulières 47

3/ Comparez le protocole et le document d'information et consentement éclairé (DICE) 49

PERSPECTIVES ET ENJEUX 49

POUR ALLER PLUS LOIN: QUELQUES LIENS UTILES 51

Introduction : pourquoi les comités de protection des personnes ?

La France, signataire de la convention d'Oviedo (voir page 10), s'est dotée d'une instance indépendante qui étudie les aspects scientifiques et éthiques de la recherche sur la personne humaine.

LES PREMIERS CODES D'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE ET LES TEXTES INTERNATIONAUX

LES DÉBUTS : ÉCRITS ET THÈSES DE MÉDECINE

On attribue le premier code d'éthique de la recherche au médecin et chercheur américain William Beaumont (1833) :

- le chercheur doit être « consciencieux et responsable »,
- l'expérimentation sur des humains doit être **nécessaire**,
- le chercheur doit obtenir le consentement volontaire du sujet.

En 1905 un médecin français, Pierre-Charles Bongrand, écrit dans sa thèse[1] *« il y a des hommes qui se sont attribués le droit effrayant de se servir de la chair d'autres hommes comme d'un matériel de laboratoire »*. Il énonce en conclusion les premières lignes d'une éthique de la recherche.

1. de l'expérimentation sur l'homme, sa valeur scientifique et sa légitimité

EXPÉRIMENTATION ? RECHERCHE IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE ?

Les terminologies évoluent avec l'attention et le respect portés aux personnes. Aujourd'hui en France, on emploie le terme de « recherche biomédicale. » La loi imposera bientôt d'employer « recherche impliquant la personne humaine ». Par le passé, on a parlé d'expérimentation humaine, de matériel humain.

Actuellement, le mot de « sujet » de recherche reste largement utilisé et celui de « cobaye » toujours populaire. Les mots sont les porteurs fondamentaux de la perception des acteurs. Il reste encore du chemin à parcourir.

Sujet : *« être vivant que l'on observe scientifiquement, parfois en le soumettant à des expériences »* ou encore « être vivant pris comme objet d'étude ou faisant l'objet de soins ». Ici la dimension humaine active, déjà par son consentement libre et éclairé, vivante, impliquée, participative, n'existe pas. Entre sujet et objet, il n'y a qu'un fil fragile. Ce terme reste encore malheureusement fréquent y compris dans des traités internationaux où il est question d'éthique.

Cobaye : *« petit rongeur originaire d'Amérique du Sud, très utilisé comme sujet d'expérience dans les laboratoires, appelé aussi cochon d'Inde. Personne qui sert de sujet d'expérience »*. Ici, la dimension du consentement libre et éclairé n'existe évidemment pas.

PREMIÈRES DIRECTIVES

Le 28 février 1931 en Allemagne sont publiées des directives pour des thérapeutiques nouvelles et pour la pratique d'expérimentations scientifiques sur l'homme. Elles intègrent la nécessité du consentement : *« on ne doit pas appliquer de nouveaux traitements sans que la personne concernée ou son représentant juridique ait, comme suite à des renseignements préalables adéquats, déclaré son consentement de manière univoque »*. L'application des directives entre en vigueur en 1933, jusqu'en 1945… Ce qui correspond à une dramatique et douloureuse période de notre histoire démontrant qu'il ne suffit pas d'énoncer et d'inscrire des directives pour qu'elles soient appliquées à tous et par tous.

1947 : LE CODE DE NUREMBERG

Le procès de Nuremberg, et plus particulièrement le procès des médecins nazis à partir du 9 décembre 1946, n'était pas un congrès éthique. C'était un procès pénal utilisant des éléments juridiques déjà formalisés. Les prisonniers, les criminels, les personnes souffrant de troubles psychiques, et potentiellement tout enfant ou adulte déporté qu'il soit en pleine santé ou malade étaient soumis par la force à des études et à des expérimentations sans justification scientifique, menées par des personnes non qualifiées.
Les attendus des condamnations forment le code de Nuremberg, qui pose les principes régissant les expérimentations sur l'homme.

LE CODE DE NUREMBERG

1. Le **consentement volontaire** du sujet humain est absolument essentiel. Cela veut dire que la personne concernée doit avoir la capacité légale de consentir ; qu'elle doit être placée en situation d'exercer un **libre pouvoir de choix**, sans intervention de quelque élément de force, de fraude, de contrainte, de supercherie, de duperie ou d'autres formes sournoises de contrainte ou de coercition ; et qu'elle doit avoir une **connaissance et une compréhension** suffisantes de ce que cela implique, de façon à lui permettre de prendre une décision éclairée. Ce dernier point demande que, avant d'accepter une décision positive par le sujet d'expérience, il lui soit fait connaître : la nature, la durée, et le but de l'expérience ; les méthodes et moyens par lesquels elle sera conduite ; tous les désagréments et risques qui peuvent être raisonnablement envisagés ; et les conséquences pour sa santé ou sa personne, qui pourraient possiblement advenir du fait de sa participation à l'expérience. L'obligation et la responsabilité d'apprécier la qualité du consentement incombent à chaque personne qui prend l'initiative de l'expérience, la dirige ou travaille sur celle-ci. Il s'agit d'une obligation et d'une responsabilité personnelles qui ne peuvent pas être déléguées impunément.
2. L'expérience doit être telle qu'elle produise des résultats avantageux pour le bien de la société, impossibles à obtenir par d'autres méthodes ou moyens d'étude, et pas aléatoires ou superflus par nature.
3. L'expérience doit être construite et fondée sur les résultats de l'expérimentation animale et de la connaissance de l'histoire naturelle de la maladie ou autre problème à l'étude, de façon à ce que les résultats attendus justifient la réalisation de l'expérience.
4. L'expérience doit être conduite de façon telle que soit évitée toute souffrance et toute atteinte, physique et mentale, non nécessaire.
5. Aucune expérience ne doit être conduite lorsqu'il y a une raison *a priori* de croire que la mort ou des blessures invalidantes surviendront ; sauf, peut-être, dans les expériences où les médecins expérimentateurs servent aussi de sujets.
6. Le niveau des risques devant être pris ne doit jamais excéder celui de l'importance humanitaire du problème que doit résoudre l'expérience.
7. Les dispositions doivent être prises et les moyens fournis pour protéger le sujet d'expériences contre les éventualités, même ténues, de blessure, infirmité ou décès.
8. Les expériences ne doivent être pratiquées que par des personnes scientifiquement qualifiées. Le plus haut degré de compétence professionnelle doit être exigé tout au long de l'expérience, de tous ceux qui la dirigent ou y participent.
9. Dans le déroulement de l'expérience, le sujet humain doit être libre de mettre un terme à l'expérience s'il a atteint un état physique ou mental où la continuation de l'expérience lui semble impossible.
10. Dans le déroulement de l'expérience, le scientifique qui en a la charge doit être prêt à l'interrompre à tout moment, s'il a été conduit à croire — dans l'exercice de la bonne foi, de la compétence du plus haut niveau et du jugement prudent qui sont requis de lui — qu'une continuation de l'expérience pourrait entraîner des blessures, l'invalidité ou la mort pour le sujet d'expérience.

Toutefois, il ne fallait pas s'attendre à ce que le procès de Nuremberg stoppe net des démarches scientifiques irrespectueuses des personnes, et inhumaines. De nombreuses études se poursuivaient sans règle, comme la presse a pu en son temps le révéler.

1964 : LA DÉCLARATION D'HELSINKI

L'association médicale mondiale[2] élabore dans un cadre international la première déclaration d'Helsinki en 1964. Internationalement reconnue, même si elle ne fait pas force de loi, elle est continuellement mise à jour (dernière modification à Séoul en 2008). La nécessité de comités d'éthique de la recherche **indépendants** apparaît lors de la deuxième modification de la déclaration, à Tokyo en 1975. La plus récente définit les principes que doit porter un Comité d'Éthique de la Recherche.

LE COMITÉ D'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE SELON LA DÉCLARATION D'HELSINKI

« Le protocole de recherche doit être soumis à un comité d'éthique de la recherche pour évaluation, commentaires, conseils et approbation avant que l'étude ne commence. Ce comité doit être **indépendant** du chercheur, du promoteur et de toute autre influence indue. Il doit prendre en considération les lois et réglementations du ou des pays où se déroule la recherche, ainsi que les normes et standards internationaux, mais ceux-ci ne doivent pas permettre de restreindre ou exclure l'une des protections garanties par la présente Déclaration aux personnes impliquées dans la recherche. Le comité doit avoir un droit de suivi sur les études en cours. Le chercheur doit fournir au comité des informations sur le suivi, notamment concernant tout événement indésirable grave. Aucune modification ne peut être apportée au protocole sans évaluation et approbation par le comité. »

1966 : LES COMITÉS D'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE

Le service de santé publique aux USA installe les premiers comités d'éthique de la recherche, tout comme le Canada. Une loi nationale du 12 juillet 1974 détermine aux USA l'obligation de passer par un comité d'éthique de la recherche nommé « Institutional Review Board » (IRB) et la création d'une « Commission Nationale pour la protection des sujets humains impliqués dans la recherche biomédicale et du comportement humain » [3,4]

LES ACTEURS DE LA RECHERCHE

Le comité de protection des personnes donne son avis sur les protocoles de recherche qui lui sont soumis par le **promoteur** de la recherche (celui qui en prend l'initiative, gère et vérifie qu'elle sera financée) et qui seront réalisés par un ou des investigateurs, qui dirige et surveille la réalisation de la recherche sur un lieu unique.

Lorsque plusieurs sites et investigateurs sont mobilisés sur une recherche biomédicale, le promoteur désigne parmi eux un **coordinateur**.

1974 : PREMIERS GUIDES, PROCÉDURES, ET INFORMATIONS

Aux États-Unis toujours, sont publiés des documents permettant de diffuser des « bonnes pratiques » concernant la recherche :

- Guide éthique pour les investigations cliniques
- Procédures précisées d'autorisation de mise sur le marché de médicaments par la FDA[5]
- Liste des informations à remettre aux participants à la recherche

2. Suite à la Seconde Guerre mondiale et aux procès de Nuremberg (1946 et 1947), l'Association Médicale Mondiale (AMM ou WMA) s'est formée en 1947 à Paris. Elle commencera par s'occuper de l'éthique médicale avec la déclaration de Genève en 1949 suivi du code international d'éthique médical en 1964. La presse ayant dévoilé certaines recherches effectuées dans de mauvaises conditions aux États-Unis dans les années 60, elle élaborera des textes concernant l'éthique de la recherche. Le siège social de l'Association Médicale Mondiale est actuellement en France, à Ferney-Voltaire, ville frontalière avec Genève (Suisse) après avoir été à New-York jusqu'en 1974.

3. National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research

4. L'IRB est devenu aujourd'hui un terme générique des comités de lecture des revues scientifiques bénéficiant d'un facteur d'impact (impact factor) figurant dans les critères de renommée d'un chercheur. L'IRB oblige en effet ce dernier à passer par un comité d'éthique de la recherche (CER) afin de pouvoir publier les résultats de sa recherche. Pour le chercheur, l'enjeu des comités d'éthique de la recherche est donc multiple : être autorisé à faire sa recherche, obtenir des financements, pouvoir publier le résultat de ses recherches.

5. Food and Drug Administration : l'agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux autorise notamment la commercialisation des médicaments aux États-Unis

18 AVRIL 1979 : PUBLICATION DU RAPPORT BELMONT[6]

Élaboré au Centre de Conférence Belmont aux USA, d'où son nom, cet imposant rapport fait date en termes d'histoire de la bioéthique. Il s'intéresse aux principes éthiques et aux lignes de conduite à avoir pour la protection des personnes dans la recherche. Il fait suite à des études cliniques qui ont fait scandale.

1982 : LES DIRECTIVES DU CONSEIL POUR LES ORGANISATIONS INTERNATIONALES DE SCIENCES MÉDICALES[7]

Les directives du CIOMS reprennent la déclaration d'Helsinki tout en précisant les étapes des essais cliniques. En 1982, l'OMS avec le CIOMS recommandent dans ses « *lignes directrices internationales d'éthique proposées pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains* » que toutes les recherches biomédicales passent par des **comités locaux pluridisciplinaires** (et pas seulement des comités de chercheurs).

1997 : LA CONVENTION D'OVIEDO

Signée à Oviedo en Espagne le 4 avril 1997 et entrée en vigueur le 1er décembre 1999 dans l'Union européenne, la Convention pour la protection des Droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine ou Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine, détermine « une instance compétente » dans son article 16 sous le titre « Protection des personnes se prêtant à une recherche » au paragraphe 3.

Elle entreprend de contribuer à « garantir la dignité de l'être humain et les droits et libertés fondamentaux de la personne dans le domaine des applications de la biologie et de la médecine ».

À cet effet, elle définit dans son article 16 relatif à la **« protection des personnes se prêtant à une recherche »** les conditions dans lesquelles une recherche scientifique dans le domaine de la biologie et de la médecine peut valablement être menée :

- « s'il n'existe pas de méthode alternative à la recherche sur des êtres humains, d'efficacité comparable ;
- si les risques qui peuvent être encourus par la personne ne sont pas disproportionnés par rapport aux bénéfices potentiels de la recherche ;
- si la personne se prêtant à une recherche est informée de ses droits et des garanties prévues par la loi pour sa protection ;
- si le consentement visé à l'article 5 a été donné expressément, spécifiquement et est consigné par écrit (ce consentement peut, à tout moment, être librement retiré) ;
- et si **le projet de recherche a été approuvé par l'instance compétente, après avoir fait l'objet d'un examen indépendant sur le plan de sa pertinence scientifique, y compris une évaluation de l'importance de l'objectif de la recherche, ainsi que d'un examen pluridisciplinaire de son acceptabilité sur le plan éthique. »**

Tous les pays de l'Union européenne n'ont pas encore approuvé la convention. Elle a été ratifiée par la France le 13 décembre 2011 pour une entrée en vigueur effective le 1er avril 2012. La lenteur de la ratification, ou son absence, est due à l'existence de législations bioéthiques nationales compliquées à mettre en conformité car estimées trop divergentes.

DEPUIS LES ANNÉES 1980 : LA LONGUE GENÈSE DES CPP FRANÇAIS

***Attention**, il existe en France d'autres comités d'éthique que ceux dont nous parlons ici, qu'ils soient au centre des préoccupations quotidiennes du soin et de la prise en charge des personnes comme les comités d'éthique médicale, ou répondant à des questions dont l'approche sera plus globale comme le Comité consultatif national d'éthique. D'autres répondront aux spécificités de mise en œuvre de recherches effectuées dans leur instance (par exemple l'INSERM, le CNRS), ou encore feront focus sur la maladie qui les préoccupe telle la Ligue Contre le Cancer, etc. Chacun portant évidemment réflexion sur les multiples champs de l'éthique.*

6. Ethical Principes and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research

7. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS).
Il est créé sous l'égide de l'OMS et de l'UNESCO en 1949, elles-mêmes sous l'égide de l'ONU. C'est une organisation non-gouvernementale dont le siège social est basé à Genève (Suisse).

AVANT 1988

Il n'existait aucune règle particulière, le médecin « expert », décidait seul, informait ou non le participant à sa convenance, n'était pas obligé d'informer l'administration de l'hôpital de sa recherche. Un arrêté du 16 décembre 1975 reconnaissait bien la nécessité de faire des essais cliniques avec des groupes témoins sur les médicaments pour les autorisations de mise sur le marché (AMM), mais sans aucune législation. À partir de 1980 de nombreux chercheurs commencent, malgré le code de déontologie médical, à faire des études affichées sur les volontaires sains, en particulier dans les CHU. Ils créent simultanément d'eux-mêmes des comités d'éthique locaux ou hospitaliers pour répondre à la déclaration d'Helsinki, mais aussi aux obligations des revues internationales qui exigeaient le passage de protocoles par des comités d'éthique de la recherche, avant publication. Aucune réglementation ne les encadrait : même s'ils pouvaient aborder la recherche d'un point de vue éthique, leur but final restait l'attribution par les chercheurs eux-mêmes d'un tampon de publication. Rappelons que la loi empêchait toute recherche sur les volontaires sains, pourtant pratiquée, ce qui entraînait un lourd risque pénal pour les promoteurs, investigateurs, avec des scandales possibles. L'ensemble restait encore assez peu connu du grand public. Par ailleurs, alors que le code de Nuremberg avait pour socle le consentement libre et éclairé des participants, aucune modalité de sa réalisation n'était réellement prévue… les chercheurs estimant souvent que les patients pouvaient, en échange de la gratuité des soins dans les CHU, participer à leur insu à la recherche. Toutefois, des inquiétudes montaient, non pas d'emblée pour les patients et leur consentement, mais pour les risques pénaux des promoteurs et investigateurs :

- Parution d'enquêtes journalistiques accusatrices.
- Souhait des promoteurs de voir des règles être fixées pour se protéger du risque pénal.
- Volonté de la commission d'AMM que soient permis les essais cliniques sur des volontaires sains.

Après quelques interventions et propositions de loi non abouties dans les années 80 (comme celle, abandonnée, du député Bernard Charles en 1985 au grand désarroi des pharmacologues qui feront par la suite du lobbying) puis l'avis du nouveau Comité consultatif national d'éthique (CCNE créé en 1983), le rapport Braibant du Conseil d'État (1987) conclut à la nécessité de légiférer.

La loi Huriet/Sérusclat fut votée le 20 décembre 1988. De celle-ci, qui reprend la plupart des points de la déclaration d'Helsinki, naîtront les Comités Consultatifs de Protection des Personnes pour la Recherche Biomédicale (CCPPRB) dont l'activité débutera en 1991.

1988 : naissance des Comités consultatifs de protection des personnes pour la recherche biomédicale

La loi ne partait donc pas de rien. Malgré un vote à la quasi-unanimité, elle n'allait pas de soi pour les investigateurs : que deviendraient les Comités d'Éthique locaux autoproclamés ? Comment allaient-ils pouvoir poursuivre leurs travaux d'études avec ces nouvelles contraintes ? Comment allaient-ils contracter une assurance pour leur recherche ? Les inquiétudes étaient grandes et de nombreux investigateurs présents dans les comités d'éthique locaux allaient investir les CCPPRB afin de poursuivre leur action dans le cadre de la nouvelle loi et, pour un certain nombre, garder le contrôle sur les décisions d'avis. Leur candidature était particulièrement appuyée du fait de leur expérience des comités d'éthique locaux ou hospitaliers comme l'indique une circulaire de 1990.

Pourquoi le nom de Comité consultatif de protection des personnes pour la recherche biomédicale ?

L'ensemble des pays a opté pour le nom de « Comité d'Éthique de la Recherche. » La dénomination française spécifique montre qu'elle donne une autre place à l'éthique et à sa définition, et que le processus de décision est différent.

Bien que le sénateur et professeur de médecine Claude Huriet avait souhaité déposer sa proposition de loi sous la dénomination de « Comité d'Éthique », le co-initiateur de la loi et pharmacien Franck Serusclat ne le souhaitait pas et proposait le nom de CCPPRB en indiquant « *À l'origine, l'intention était d'avoir des comités d'éthique. Personnellement, je m'y suis opposé pour une raison très simple : l'éthique correspond aux valeurs fondamentales d'une société. Un comité d'éthique à Marseille pouvait choisir une valeur fondamentale et, dans le Nord, une autre. M. Huriet a proposé le comité d'éthique et moi le CCPPRB. Il a retiré sa proposition et l'idée de comité d'éthique a été abandonnée. Voilà l'histoire législative.* » [11]

Le député Bernard Charles apportera également des précisions : « *il paraît souhaitable que la mission des CCPPRB soit limitée à l'appréciation des protocoles de recherche, à l'exclusion de toute autre réflexion.* »

Il est probable également que les comités d'éthique locaux étaient inquiets de la création de comités d'éthique de la recherche et qu'une scission de dénomination devenait alors politiquement souhaitable.

Les CCPPRB se sont mis en place en 1991 ; un représentant des associations familiales y siégeait souvent. Leurs avis étaient purement consultatifs.

8. Inserm : Institut national de la santé et de la recherche médicale

9. Cnrs : Centre national de la recherche scientifique

10. Le Conseil d'État a rappelé : « L'expérimentation sur des sujets sains de produits qui ne sont destinés à leur procurer aucun avantage est un manquement à l'article 2 du code de déontologie médicale »

11. Colloque AFRT 1999

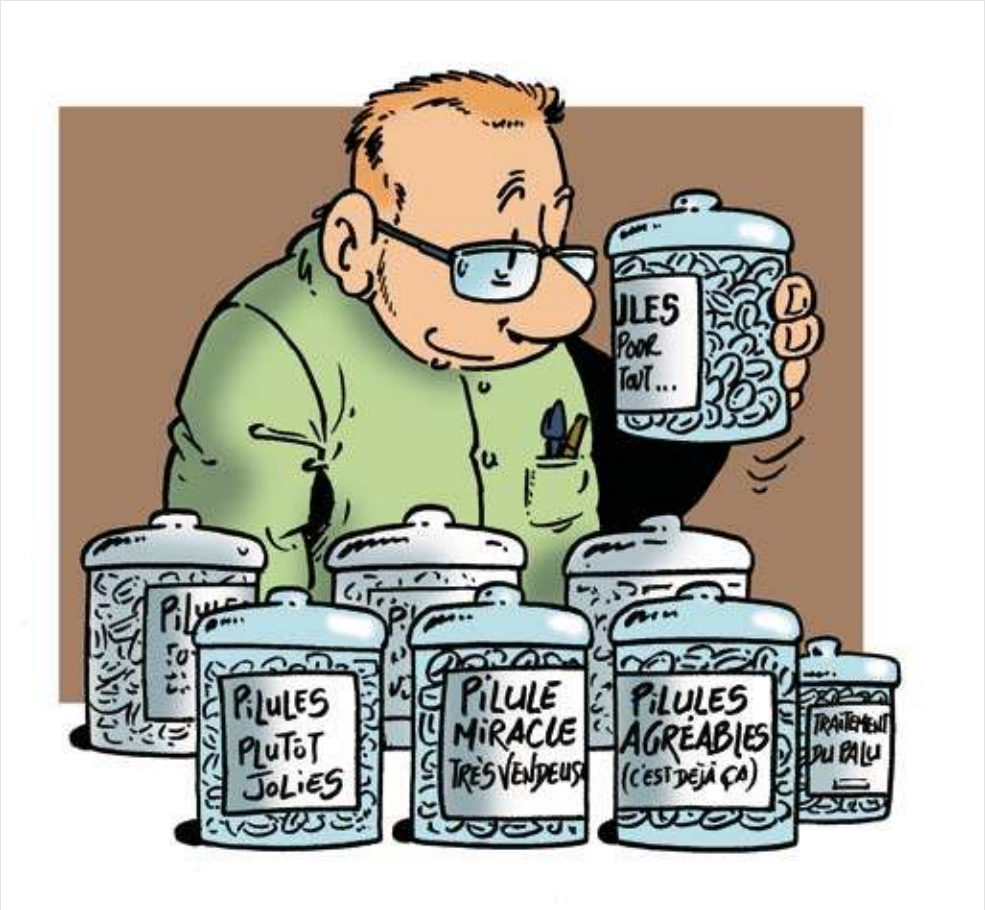
Des CCPPRB aux CPP

La directive européenne du 4 avril 2001 concernant la recherche biomédicale et l'harmonisation des textes entre États membres fut transposée avec des changements conséquents dans le droit français par la loi de santé publique adoptée le 9 août 2004[12], qui créa les nouveaux « Comités de protection des personnes » (CPP). Elle est progressivement entrée en vigueur à travers ses premiers décrets d'application du 27 avril 2006. Les CPP étaient désormais dotés d'un avis décisionnel, et comprenaient la participation de représentants des usagers, afin de poursuivre leur implication dans le paysage sanitaire initiée par la loi du 4 mars 2002.

La présence d'au moins un représentant des usagers étant rendue obligatoire par la loi, au même titre que le biostatisticien, l'inquiétude était grande de voir les séances être annulées faute de quorum. C'est pourquoi deux représentants des usagers titulaires et deux suppléants furent prévus.

Par ailleurs, alors que le projet de loi français envisageait initialement d'intégrer dans le texte l'évaluation de sa conception (dans la lignée de la directive européenne) en y ajoutant les termes de « scientifique et notamment méthodologique », les parlementaires n'ont préféré retenir que la notion d'évaluation de la « pertinence des projets d'essais cliniques ». Une notion qui manque de précision et ne permet en fait de positionner les CPP ni comme des comités d'éthique (dénomination pourtant présente dans la directive), ni comme des comités pouvant étudier de près les aspects scientifiques. Nous reviendrons sur cette question de la place des CPP, qui est loin d'être résolue, avec la réglementation européenne et la loi Jardé en devenir.

12. LOI n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique



NOTRE CONVICTION :

La « protection » des participants se prêtant à une recherche biomédicale repose sur un ensemble d'éléments à prendre en compte dans l'évaluation des projets soumis. Déterminer le caractère « éthique » d'un protocole implique, pour les membres d'un CPP, de s'intéresser à ses dimensions méthodologiques autant qu'à sa pertinence scientifique et au respect des droits des participants.

1

Première partie : le rôle et le fonctionnement du COMITÉ de protection des personnes

LES MISSIONS DU CPP

La définition du rôle des CPP par la loi est autant le fruit des conventions internationales que des réglementations européennes ou des débats parlementaires qui se sont tenus dans les vingt-cinq dernières années. Si le code de la santé publique inscrit leurs missions dans la droite ligne de la convention d'Oviedo et les définit assez précisément, les notions en jeu (éthique, pertinence de la recherche, protection des participants…) sont porteuses d'une tension car sujettes à diverses interprétations. Cette tension peut émerger au gré des délibérations des CPP, lorsque leurs membres sont en désaccord sur les champs que doit recouvrir leur analyse, entre « évaluation scientifique » et « évaluation éthique ».

Cette dichotomie est artificielle, dans la mesure où l'on ne peut pas penser la protection des participants à une recherche impliquant la personne humaine sans s'intéresser à ses objectifs scientifiques et à sa méthodologie. La loi précise d'ailleurs que les CPP rendent un avis fondé notamment sur « l'évaluation de la pertinence de la recherche, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus et le bien-fondé des conclusions ».

Pour cette raison, la présence d'un membre qualifié en biostatistique est nécessaire lors de toutes les réunions des CPP. L'évaluation par un CPP du caractère éthique d'un projet de recherche, à laquelle participe nécessairement un membre « qualifié » en la matière, ne peut donc être menée sans considération des éléments scientifiques. En effet, une étude dont l'approche scientifique est erronée ou inexistante ne doit pas démarrer. On ne peut pas permettre la participation de personnes à une recherche dont les résultats ne seront pas probants et ne permettront aucune évolution. C'est ici que la prise en compte d'éléments scientifiques est partie intégrante de la protection des participants aux recherches biomédicales.

Le rôle d'un CPP n'est pas différent de celui des Comités d'éthique de la recherche que l'on trouve dans d'autres pays, même si certains membres ont tendance à le réduire à une approche soit purement humaniste, soit uniquement scientifique. Il peut en effet arriver que, en cas de débats serrés sur un protocole de recherche, les interprétations divergentes soient instrumentalisées en vue de rendre un avis favorable… Il serait donc bon que la législation précise plus clairement le rôle des CPP.

1/ CE QUE DIT LA LOI

Le code de la santé publique définit les recherches biomédicales comme des « recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales » [13].

Il encadre également les missions des CPP :

« Le comité rend son avis sur les conditions de validité de la recherche, notamment au regard de :

- la protection des personnes, notamment la protection des participants ;
- l'adéquation, l'exhaustivité et l'intelligibilité des informations écrites à fournir ainsi que la procédure à suivre pour obtenir le consentement éclairé, et 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 ;
- la pertinence de la recherche, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus et le bien-fondé des conclusions ;
- 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. » [14]

Ces missions sont rappelées dans le « règlement intérieur type » des CPP élaboré par le ministère de la Santé en 2010[15], qui sert de base aux règlements intérieurs de tous les comités.

2/ SUR QUELLES CATÉGORIES DE RECHERCHE LE CPP INTERVIENT-IL ?

ARTICLE L 1121-1 DU CODE DE LA SANTÉ PUBLIQUE

Les recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales sont autorisées dans les conditions prévues au présent livre et sont désignées ci-après par les termes « recherche biomédicale ».

Les dispositions du présent titre ne s'appliquent pas :

1° Aux recherches dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance ;

2° Aux recherches visant à évaluer les soins courants, autres que celles portant sur les médicaments, lorsque tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle mais que des modalités particulières de surveillance sont prévues par un protocole, obligatoirement soumis à l'avis du comité mentionné à l'article L. 1123-1. Ce protocole précise également les modalités d'information des personnes concernées. Les recherches ne peuvent être mises en œuvre qu'après avis favorable, rendu dans un délai fixé par voie réglementaire, de l'un des comités de protection des personnes compétent pour le lieu où sont mises en œuvre les recherches. 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. Lorsque les recherches portent sur des produits mentionnés à l'article L. 5311-1 à l'exception des médicaments, et figurant sur une liste fixée par arrêté du ministre chargé de la santé, pris sur proposition du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), le comité de protection des personnes s'assure auprès de l'ANSM que les conditions d'utilisation dans les recherches de ces produits sont conformes à leur destination et à leurs conditions d'utilisation courante. L'avis défavorable du comité mentionne, le cas échéant, que les recherches ne relèvent pas du présent 2°. Après le commencement des recherches, toute modification substantielle de celles-ci doit obtenir préalablement à leur mise en œuvre un nouvel avis favorable du comité.

13. Article 1121-1 aliéna 5 du code de la santé publique

14. Article 1123-7 du code de la santé publique

15. Arrêté du 13 janvier 2010 fixant le règlement intérieur type devant être adopté par les comités de protection des personnes

Les types de projet de recherche

Type de recherche étudiée en CPP	Recherche dite "interventionnelle"	Soins courants	Constitution de collection d'échantillons biologiques
L'objet de la recherche	Toute recherche qui nécessite une intervention dite « invasive ».	Actes de pratique courante déjà validés par un consensus professionnel, que l'on souhaite modifier ou évaluer. Les risques doivent être négligeables pour la personne.	Les collections d'échantillons biologiques humains : rassemblent des prélèvements biologiques effectués sur un groupe de personnes identifiées et sélectionnées en fonction des caractéristiques cliniques ou biologiques.
Par exemple	Pour les médicaments : - l'évaluation de l'efficacité d'une nouvelle molécule, - le changement de finalité d'un médicament, - une nouvelle association de plusieurs molécules, - une nouvelle indication thérapeutique pour une ancienne molécule. Pour les dispositifs médicaux : un stent, un modèle de prothèse…	Réévaluation d'un jeu déjà couramment utilisé et validé dans un programme de traitement d'une pathologie psychiatrique.	Organes, tissus, cellules, sang et/ou ses composés et dérivés. Recollement de données issues de recherches de mutations génétiques…
Réglementations applicables	1988 avec la loi Huriet/Serusclat, puis la directive européenne de 2001 entraînant la loi de santé publique 2004 en France, et la loi de programme pour la recherche de 2006.		Loi bioéthique de 2004

Celles qui ne relèvent pas du champ des CPP sont celles dites aujourd'hui « non-interventionnelles » [16], et les recherches observationnelles non réglementées par le code de santé publique.

16. non-interventionnelle : attention, des amalgames sont fréquents entre observationnel, non-interventionnel, soins courants. Actuellement, il existe la recherche interventionnelle, celle en soins courants, celle sur les données, et celle dite « hors-Huriet. » Mais cela sera modifié avec la loi Jardé puisque le non-interventionnel d'aujourd'hui sera le soin courant de demain et le hors-Huriet d'aujourd'hui sera tout ou partie la recherche à risque minime de demain. Celle-ci inclura la recherche sur les données, mais également d'autres études non encore définies. Une liste sera notifiée par arrêté.

À propos des collections

Outre les missions qui leur sont confiées en matière de recherches biomédicales, les comités sont également sollicités en cas de constitution d'une collection d'échantillons biologiques et, en cas d'utilisation d'éléments et de produits du corps humain à des fins scientifiques qui sortent du cadre pour lesquelles ils ont été initialement collectés (2° de l'article L. 1121-1 et article L. 1123-7 du code de la santé publique).

Il existe trois types de collections :

1) celles incluses dans une recherche sur la personne humaine ;

2) celles qui se constituent hors d'un protocole de recherche sur la personne humaine ;

3) celles qui sont constituées lors d'une recherche, mais ne sont pas détruites après la fin de l'étude (cette collection fait alors l'objet d'un changement de finalité).

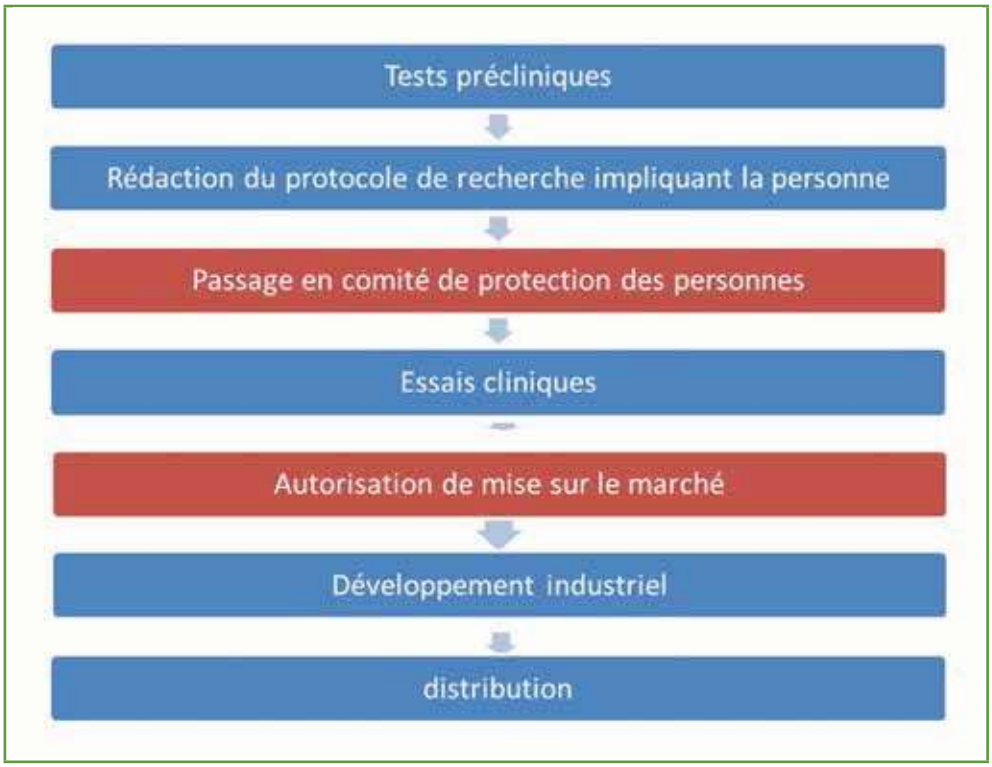
Pour le premier type de collection incluse au protocole, l'ensemble sera étudié par le CPP. Pour les deux autres types de collection, le CPP devra être consulté spécifiquement. En cas d'examens des caractéristiques génétiques, le participant devra signer un consentement éclairé portant sur la nature et la finalité de l'examen (il est actuellement impossible d'effectuer une étude génétique avec l'échantillon d'une personne décédée, du fait de l'impossibilité de recueillir son consentement exprès, en cas de changement de finalité et/ou d'absence de consentement du vivant de la personne).

Enfin, un CPP est également consulté en cas de projet de recherche portant sur les soins courants, projet pour lequel l'avis, s'il n'est pas favorable, interdit la mise en place de la recherche.

3/ QUELLES SONT LES PHASES DE LA RECHERCHE CLINIQUE ?

EN GÉNÉRAL

La recherche impliquant des personnes connaît différentes phases qui englobent la mise en œuvre des essais cliniques validés par le CPP :



Ils sont présentés en détails sur le site www.notrerechercheclinique.fr

LES PHASES D'ESSAIS CLINIQUES

Quant à la recherche interventionnelle, elle est définie par des phases précises, précédées d'études précliniques sur l'animal.

	CE QU'ON ÉVALUE	COMMENT ÇA SE PASSE
PHASE I	**Sûreté, tolérance**	Avec des volontaires sains[17], de 5-20 à 80 généralement, la recherche cherche à étudier, sur des sites spécialisés en phase 1 et agréés par le ministère de la Santé (après inspection et renouvelable tous les 5 ans), la sûreté et la tolérance et l'innocuité du produit, de la molécule, de la substance active, sur plusieurs composantes (tension artérielle, électrocardiographie, paramètres biologiques…), ses propriétés pharmacocinétiques[18]. Dans la pratique, une escalade de dose est effectuée, soit l'administration d'une quantité croissante de la molécule. À noter que certaines molécules (anti-cancéreux) dont on connaît la toxicité passent directement en phase II.
PHASE II	**Étude pilote : recherche de l'efficacité et de la dose optimale**	En un seul temps ou en deux temps, avec une phase IIA et une phase IIB. - La phase IIA s'effectue avec un nombre limité de participants atteints de la maladie ciblée (50-100 à 200) et évalue l'efficacité de la molécule et le rapport bénéfice/risque. - La phase IIB cherche à déterminer la dose thérapeutique optimale avec en moyenne 100 à 300 participants atteints de la maladie ciblée.
PHASE III	**Étude pivot : recherche de preuve d'efficacité à plus grande échelle**	Elle cherche à étudier, avec un grand nombre de participants atteints de la maladie ciblée en comparaison avec un traitement de référence, ou un placebo (logiquement lorsqu'un traitement de référence n'existe pas), l'efficacité et le rapport bénéfice/risque. C'est la phase d'avant autorisation de mise sur le marché (AMM).
PHASE IV	**Pharmacovigilance, observations**	Étudier la molécule devenue médicament dans la vraie vie. Cette surveillance peut permettre de découvrir des effets indésirables qui n'avaient pas été révélés dans les phases précédentes. Les raisons de l'apparition de nouveaux effets indésirables sont liées à la durée qui va au-delà du temps destiné aux études, à la différence entre la diversité de la population générale et les critères d'inclusion précis des participants aux études, aux interactions médicamenteuses, et parfois à de possibles biais[19] d'étude.
AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ		

17. Le volontaire sain est indemnisé et inscrit sur un fichier national pour deux raisons : la première est qu'il existe une période d'exclusion pendant laquelle le volontaire ne peut pas participer à une autre recherche, la deuxième raison est qu'il ne peut recevoir plus de 4 500 euros par an afin de ne pas entraîner de professionnalisation.

18. Pharmacocinétique : comment l'organisme absorbe, distribue, métabolise, excrète la molécule. Au-delà de cette connaissance, cela permet également d'obtenir des données utiles pour choisir la future forme galénique et le dosage du produit.

19. Biais : démarche ou procédé qui engendrent des erreurs dans les résultats de l'étude. Par exemple une base de calcul statistique erronée.

20. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

L'ANSM intervient aussi dans l'évaluation des protocoles de recherche

Si les CPP doivent évaluer les points cités ci-dessus, ils n'évaluent pas la sécurité, la qualité des molécules, médicaments, et produits de santé à l'étude afin d'assurer la sécurité des personnes se prêtant à la recherche, c'est le rôle de l'ANSM[20] qui de son côté n'étudie pas, par exemple, les documents d'information et consentements éclairés, ni les aspects scientifiques.

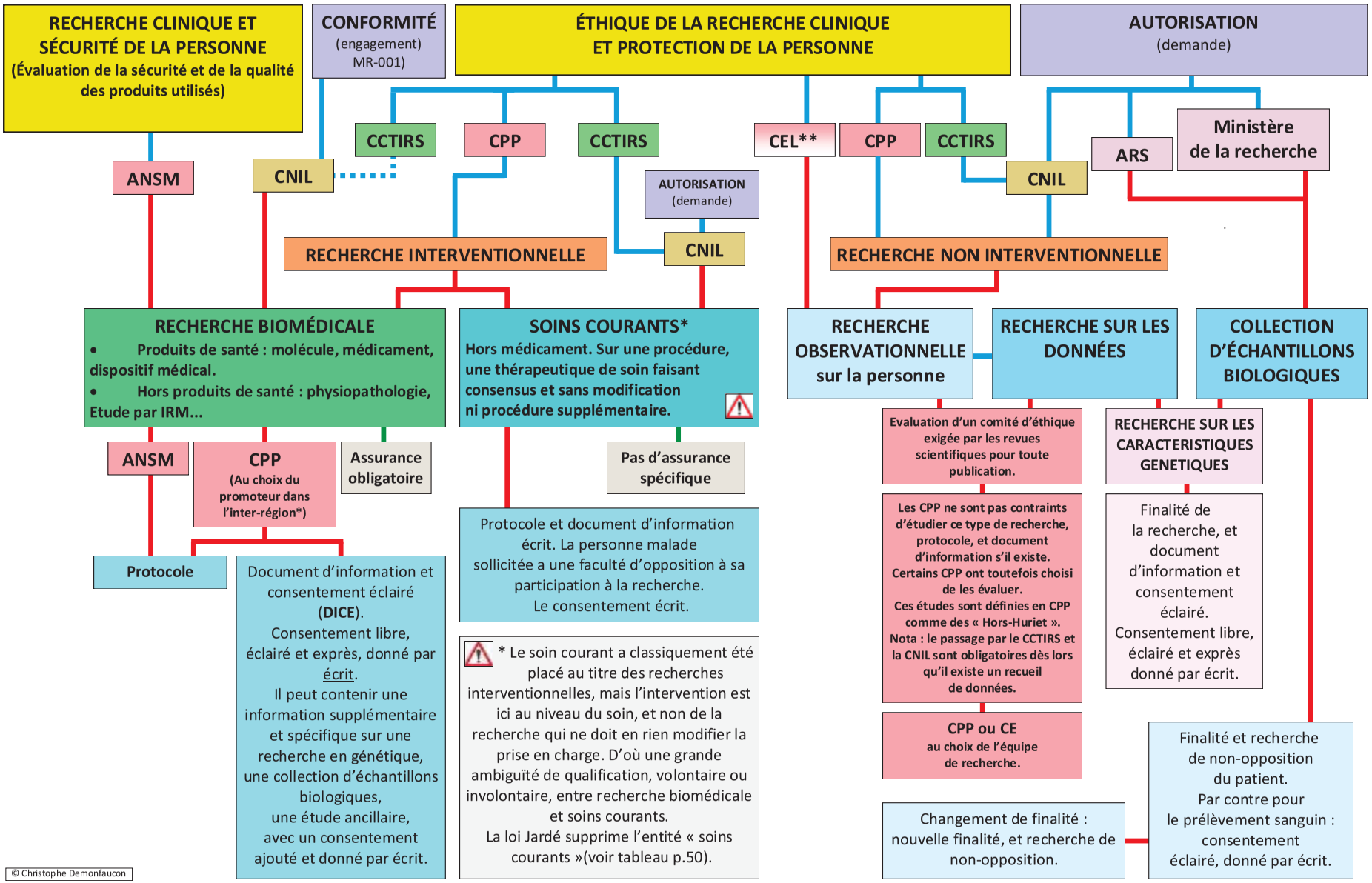
Extrait du site internet de l'ANSM (au 03.10.2013) :

« L'ANSM assure la gestion et l'évaluation des recherches biomédicales portant sur les produits de santé et hors produits de santé. Elle s'appuie sur sa propre expertise et celle de ses experts externes dans le cadre de groupes d'experts compétents en matière de recherches biomédicales. D'une manière générale, l'Agence évalue la sécurité et la qualité des produits utilisés au cours de la recherche, avec l'objectif de s'assurer que la sécurité des personnes se prêtant à la recherche biomédicale est garantie.

L'évaluation des dossiers porte sur les dossiers de demande d'autorisation d'essai clinique (AEC) et d'autorisation de modifications substantielles (AMS), les effets indésirables graves et inattendus, les faits nouveaux, cliniques ou non cliniques, susceptibles de porter atteinte à la sécurité des personnes se prêtant à la recherche et les rapports annuels de sécurité. »

TABLEAU ACTUEL AU 25.03.2014

RECHERCHE CLINIQUE - ÉVALUATION, AVIS, AUTORISATIONS, CONFORMITÉ



© Christophe Demonfaucon

**Comité d'éthique local

4/ LE RÔLE DES CPP AU-DELÀ DE LA LOI

Il est fréquent que les CPP jouent un rôle de conseil auprès des investigateurs et promoteurs, allant jusqu'à l'aide à la rédaction ou encore de déterminer en amont la qualification des études. Ceci ne relève pas, normalement, du rôle des CPP mais de celui des DRCI [21] ou de conseillers privés (juristes, avocats, consultants, etc.), ce qui peut poser problème en termes de liens d'intérêts à partir du moment où le promoteur ou investigateur demande conseil auprès du CPP où il déposera son dossier! Par ailleurs, certains CPP analysent les recherches dites « hors-Huriet » [22].

En effet, le règlement intérieur des CPP précise (paragraphe 5.5) que : « Les membres du comité, et notamment les membres du bureau, sont à la disposition des acteurs de la recherche et du public pour toute demande d'aide et/ou d'information. Les demandes et les réponses apportées sont tracées. ».

> *Ce rôle de conseil entrave parfois l'intégrité des CPP qui deviennent juge et partie. En effet, les promoteurs se renseignent auprès des CPP où ils vont déposer leur dossier. Un conseil sur un point du protocole peut dénaturer la participation, de celui qui a conseillé, au débat au sein du CPP.*

21. DRCI : Délégations de la Recherche Clinique et de l'Innovation. Elles sont au nombre de 47 regroupées en 7 interrégions et il existe, depuis 2013, une Assemblée nationale des DRCI.

22. Hors-Huriet : cela concerne les études qui peuvent être, par exemple, des auto-questionnaires, des études sur les données, des études non-invasives et n'entrant pas non plus dans le cadre des soins courants (catégories de recherche ci-dessus et partie V). C'est dans le but de rendre possible la publication des résultats dans des revues scientifiques qui exigent le passage par un comité d'éthique de la recherche, soit en France un CPP, que les promoteurs et investigateurs déposent leur dossier « hors-Huriet » auprès d'un comité qui accepte de l'évaluer.

ORGANISATION ET FONCTIONNEMENT D'UN COMITÉ DE PROTECTION DES PERSONNES

Chacun des 39 CPP fonctionne différemment, dans un même cadre réglementaire. Les lignes directrices essentielles sont comprises dans le règlement intérieur type (et modifiable par le CPP) fixé par un arrêté du 13 janvier 2010. Nous vous donnons ici une vue générale de ces lignes.

1/ LES MEMBRES DU COMITÉ DE PROTECTION DES PERSONNES

Un CPP est composé de **14 membres** titulaires nommés par le préfet de région, répartis en **2 collèges** qui recoupent les principaux aspects sur lesquels le comité va se prononcer :

- Un collège de 7 personnes compétentes sur les aspects scientifiques et médicaux (4 membres ayant une qualification et une expérience approfondie en matière de recherche biomédicale, dont au moins deux médecins et une personne qualifiée en raison de sa compétence en matière de biostatistique ou d'épidémiologie ; 1 médecin généraliste ; 1 pharmacien hospitalier ; 1 infirmier).
- Un collège de 7 personnes compétentes sur les aspects juridiques, éthiques et apportant le regard de la société civile (1 personne qualifiée en raison de sa compétence à l'égard des questions d'éthique ; 1 psychologue ; 1 travailleur social ; 2 personnes qualifiées en raison de leur compétence juridique ; **2 représentants des associations agréées de malades et d'usagers du système de santé**).

> *Malgré leur spécificité respective, chacun de ces deux collèges n'a pas vocation à se focaliser sur l'un ou l'autre des aspects, scientifiques ou éthiques, de la recherche. Au contraire, les deux collèges doivent travailler en étroite collaboration en abordant les enjeux du projet de recherche dans sa globalité.*

La présence de certains membres est obligatoire : une séance du CPP ne peut se tenir en l'absence des représentants des usagers ou du biostatisticien/épidémiologiste.

Des experts peuvent être associés au CPP. Certains sujets de recherche très pointus nécessitent la présence d'experts pour que les travaux du CPP puissent avoir lieu. Normalement, ils ne participent pas aux décisions mais deux cas particuliers sont envisagés où l'expert aura une voix délibérative pour les recherches concernant :

- les mineurs de moins de 16 ans : la présence d'un pédiatre est requise, si aucun pédiatre n'est membre du CPP ;
- les personnes majeures hors d'état d'exprimer leur consentement : le CPP doit travailler avec une per-

sonnalité qualifiée sur la maladie et la population concernées.

Les experts extérieurs sont en général choisis en fonction de la nécessité d'un regard spécialisé sur telle ou telle recherche, mais il arrive que certains CPP s'adjoignent systématiquement la participation d'un ou plusieurs experts extérieurs. Attention, dans ce cas, à ce que les experts en question apportent réellement une valeur ajoutée aux travaux du CPP.

2/ LE FONCTIONNEMENT DU MANDAT ET LES ENGAGEMENTS DES MEMBRES

Durée du mandat : trois ans renouvelables. Le mandat prend fin au terme de l'agrément du comité.

Absences : « Lorsqu'un membre titulaire est absent aux séances du comité plus de trois fois consécutives et sans justification, ce membre est réputé démissionnaire. » Cette disposition peut être plus ou moins appliquée par le président : la plupart du temps, les gens s'excusent de ne pas pouvoir venir… ce qui n'est pas une raison pour ne pas venir aux réunions du CPP ! Si l'on ne vient pas régulièrement aux réunions, on risque de décrocher. Si c'est votre cas, mieux vaut passer la main.

Nomination en cours de mandat : « en cas de vacance d'un siège survenant en cours de mandat, le remplacement intervient dans les mêmes conditions que la nomination pour la durée du mandat restant à courir. »

Titulaire, suppléant, quelle différence ?

La majorité des CPP sollicite aussi bien les membres suppléants que les titulaires, en particulier pour être rapporteurs. En séance, si le titulaire est présent, le suppléant ne prend pas part au vote.

Les CPP sont des instances indépendantes

Article L 1123 — 2 du code de la santé publique

« Les comités sont composés de manière à garantir leur indépendance et la diversité des compétences dans le domaine biomédical et à l'égard des questions éthiques, sociales, psychologiques et juridiques. Ils comportent, en leur sein, des représentants d'associations de malades ou d'usagers du système de santé agréées »

La formation des membres des CPP, de l'idéal à la réalité

Le règlement intérieur type prévoit une formation des membres, selon un programme établi par le bureau du CPP qui les organise et les évalue et dont une trace est gardée par le secrétariat du CPP. Pourtant l'apprentissage des membres se fait souvent sur le tas, sans même systématiquement un accueil introductif par le CPP, ni même un accès à un site internet pour se renseigner, la plupart des comités n'en disposant pas.

Si certains CPP peuvent avoir quelques modules de formation, d'autres n'ont pas du tout investi cette mission. Quant aux formations nationales, si la CNCP (Conférence Nationale des Comités de Protection des personnes, association loi 1901 créée en 1992) peut en proposer à travers des sessions une fois par an, elle est contrainte de le faire avec le peu de moyens alloué par la DGS et pour le participant suivant des modalités différentes selon que le CPP dont il est membre y adhère ou non. Il n'existe donc pas de formation à l'échelle nationale avec une dotation spécifique. **Pour les représentants des usagers issus des associations, ils peuvent participer aux formations du CISS.**

Dans l'idéal, il faudrait :

- Une formation pour chaque nouveau membre au sein de chaque CPP avec l'aide de documents références. Si des projets ont existé dans ce sens, ils n'ont jamais été mis en place à ce jour.
- Une formation des présidents, pour les sensibiliser sur les différentes facettes du rôle d'« employeur » pour ceux qui sont amenés à exercer des responsabilités en la matière, et surtout pour les préparer à la bonne tenue des débats et de leur indépendance.
- Des rencontres et formations CPP sous forme de colloque. C'est jusqu'ici un rôle de la Conférence Nationale des Comités de Protection des Personnes (CNCP, association loi 1901), comme précisé plus avant.
- Un site internet dédié, celui du ministère étant à l'arrêt depuis longtemps et celui de la CNCP restant en l'état limité dans son contenu. Vous pouvez toutefois y trouver des interventions de précédents colloques, textes et/ou présentation PowerPoint (www.cncpp.fr).

Concrètement ?

- Participez aux rencontres et colloques de la CNCP pour peu que votre CPP en soit membre et veuille bien payer la prise en charge.
- **Tenez-vous au courant des formations et journées de réflexion proposées par le CISS pour les représentants des usagers, certaines pouvant être dédiées aux CPP ou à des problématiques proches en lien avec les questions liées à la représentation des usagers.**
- Il existe par ailleurs des formations dédiées à la recherche, tant dans le secteur public que privé. Elles peuvent représenter un véritable apport pour vous aider à mieux appréhender les enjeux du domaine de « la recherche » sur lequel vous allez avoir à vous positionner de fait. Attention toutefois à ce que les formations que vous aurez suivies ne puissent pas ensuite vous être reprochées en termes de liens d'intérêt directs ou indirects par rapport aux dossiers que vous aurez à apprécier : en la matière, ne pas hésiter, le cas échéant, à faire part de vos doutes à votre CPP quant à d'éventuelles présomptions de liens d'intérêt vous concernant.

VOS FRAIS, VOTRE INDEMNISATION

Vos frais de déplacement et de séjours vous sont remboursés sur justificatifs

Si les fonctions des membres du CPP sont exercées à titre bénévole, la loi prévoit une indemnité pour perte de revenus des membres ayant une activité professionnelle (cf. arrêté du 23 janvier 2009 relatif au montant des indemnités susceptibles d'être allouées aux membres du comité de protection des personnes, aux experts et aux spécialistes appelés à participer aux travaux du comité).

Si vous êtes salariés, demandez un justificatif à votre employeur.

Par ailleurs les rapporteurs, les experts et les spécialistes bénéficient d'une indemnité sur la base d'une vacation (rapport d'un dossier initial) ou d'une demi-vacation (amendements) dont le montant et les conditions d'attribution sont fixés par arrêté des ministres chargés du budget et de la santé (arrêté du 23 janvier 2009 précité).

Nota : Les textes généraux du droit du travail et de la sécurité sociale entraînent, dès le premier euro versé sous forme de vacation, indemnisation, le paiement de cotisations sociales et patronales. Par ailleurs les sommes sont imposables. Peut-on pour autant considérer que le versement de l'indemnisation ou de la vacation entraîne de fait la mise en place d'un lien de subordination entre le CPP et ses membres, voire entre le CHU et les membres du CPP ?

3/ PLUS QUE DES ENGAGEMENTS, DES RÈGLES DÉONTOLOGIQUES

Comme les autres membres du comité de protection des personnes, vous devez, en tant que représentant des usagers, respecter quelques obligations essentielles :

- Une **participation** active aux réunions : vous devez informer le secrétariat du CPP de vos absences.
- L'étude de tous les dossiers, même de ceux dont vous ne serez pas rapporteur, à travers au moins la lecture du résumé du protocole, le document additionnel à la demande d'avis, le document d'information et le formulaire de recueil du consentement.
- La confidentialité : elle relève du code pénal. Vous n'avez pas à divulguer les informations dont vous avez connaissance
- Les liens d'intérêts :
  - Avant votre nomination et ensuite chaque année, vous devez déclarer vos liens passés ou actuels, directs ou indirects (professionnels, familiaux, personnels, financiers) avec les promoteurs ou les investigateurs de recherches.
  - Pendant votre mandat, si ces liens d'intérêts évoluent, informez le préfet de région et le président de votre CPP.

Votre déclaration peut être rendue publique par l'Agence régionale de santé. Le membre lié à un promoteur ou à un investigateur ne peut participer à la délibération sur un dossier le concernant.

- La communication au nom du comité ou en tant que membre du CPP : elle est impossible sans accord préalable du président. Le fait de parler en son nom personnel ne permet pas de citer son CPP d'appartenance, sauf accord du président ou en son absence, accord du vice-président et sauf, bien entendu, si le CPP a modifié cette partie dans son règlement intérieur et que cette modification a été acceptée par l'autorité compétente.

Les CPP sont des instances indépendantes

Article L 1123 — 2 du code de la santé publique

« Les comités sont composés de manière à garantir leur indépendance et la diversité des compétences dans le domaine biomédical et à l'égard des questions éthiques, sociales, psychologiques et juridiques. Ils comportent, en leur sein, des représentants d'associations de malades ou d'usagers du système de santé agréées »

4/ LA GESTION DES CONFLITS ET LIENS D'INTÉRÊT DIRECTS ET INDIRECTS

Chaque membre d'un CPP, ou expert extérieur, doit remplir chaque année une déclaration publique d'intérêts comme cela existe dans d'autres instances de santé « sensibles ». Il doit également l'actualiser de sa propre initiative si un nouveau lien, conflit d'intérêts direct ou indirect venait à apparaître. Pour remplir la déclaration, une notice explicative est transmise par l'ARS. Elle donne quelques exemples de liens et conflits d'intérêts… Car il faut bien reconnaître que c'est une notion élastique que chacun a tendance à interpréter comme il l'entend, ou comme ça l'arrange, qu'il s'agisse d'un expert, d'un professionnel de santé ou d'un représentant des usagers ! Car les représentants des usagers ne sont pas exempts, loin de là, de liens ou de conflits d'intérêts possibles. Vous trouverez la notice et la déclaration type sur les sites internet des ARS, mais voici quelques exemples qui nous permettront déjà de défricher l'essentiel :

Illustrations d'intérêts directs	Illustrations d'intérêts indirects
Situation où **le déclarant se fait inviter par une firme ou laboratoire à un congrès à l'étranger**, tous frais pris en charge par l'industrie : billet d'avion, inscription au congrès, frais d'hôtel… En vertu de l'article L.1451-2 CSP, le dispositif anti-cadeau trouve également à s'appliquer à cette situation. On ajoute ici évidemment les **intérêts financiers de tout type** (actions, honoraires, rémunérations, etc.).	Les intérêts indirects peuvent être implicitement liés à la personne et l'influencer au moment de son expertise, en étant susceptibles de remettre en cause son impartialité. • **lien idéologique** avec l'entreprise visée par l'expertise ou une entreprise concurrente, lobbying… • **lien psychologique** (liens professionnels/relation académique/ lien de subordination) : le déclarant se trouve dans la situation de devoir donner un avis sur le travail d'une personne avec laquelle il a maintenu une relation académique, ou d'un collègue, ou d'un supérieur hiérarchique. • **lien intellectuel :** validation ou relecture d'un ouvrage ou autre auquel le déclarant aurait participé ; appartenance à un courant de pensée…

On peut ajouter plus spécifiquement pour les représentants des usagers un possible lien ou conflit d'intérêts avec les membres du comité scientifique de leur association, les chercheurs avec lesquels ils travaillent même s'ils ne participent pas directement à une étude, les chercheurs invités dans leurs congrès et colloques. D'autant plus pour les associations qui participent à une étude, voire en sont les promoteurs ! Sur ce dernier point, une vigilance particulière est donc impérative pour certains représentants des usagers devenant RU en CPP dont la volonté de départ, inappropriée, est d'étudier des dossiers concernant leur pathologie, avec le risque de voir monter en flèche des liens d'intérêt directs ou indirects. Et pour tous : vos médecins, les membres de votre propre CPP !

En regardant de plus près les déclarations publiques d'intérêts, très rares sont celles qui atteignent ce niveau de vigilance et de transparence, y compris par les représentants des usagers. Les membres du collège 1 du CPP ne donnent pas en général tous les noms de leurs collègues de travail, et pourtant, au détour d'un dossier étudié en CPP, on peut entendre que untel connaît bien l'équipe, sans pour autant sortir de la salle lors de l'étude du dossier en séance. **Une action simple pour véritablement limiter les liens d'intérêts directs et indirects, et permettre aux collèges d'avoir plus de neutralité (en particulier pour le collège 1, plus exposé, mais aussi pour le 2), consisterait à appliquer la répartition aléatoire des dossiers comme la loi Jardé le prévoit à partir juillet 2014.**

Neutralité et impartialité

Il est impossible d'être neutre et impartial à partir du moment où vous connaissez le chercheur, le professionnel de santé participant à l'étude, le directeur de recherche clinique, des personnes de l'industrie ou du CHU promoteur. Le simple fait de les connaître influence votre neutralité de façon aussi bien positive que négative tout au long de l'étude d'un dossier et de la séance CPP.

Dans ce domaine, les mentalités avancent très lentement, portées par des arguments fragiles ou très contestables : par exemple le fait qu'il soit impossible d'atteindre l'idéal de neutralité, et qu'il soit même préférable de bien connaître les équipes afin de mieux appréhender leurs compétences. C'est aussi vrai pour un membre de CPP qui estime que ça ne lui pose aucun problème de débattre sur le dossier d'un collègue qu'il connaît, comme pour un promoteur qui choisit un CPP en fonction de sa compétence estimée. Compétence qui, dans l'esprit de ce promoteur, industriel ou académique, est surtout fonction de la rapidité et de la souplesse du CPP.

Une autre tendance naturelle est d'estimer qu'il est logique d'utiliser l'expertise de tel membre et de lui proposer les dossiers de sa spécialité, ce qui caractérise un défaut d'approche de ce qu'est un CPP : non pas un comité d'experts, mais un comité pluriel dont la compétence est justement d'étudier, avec l'aide d'experts extérieurs (sans voix délibérative) si besoin en était, tous type de dossiers dans leur globalité.

Il arrive, dans l'activité au sein d'un CPP, de recevoir un dossier où nous connaissons l'investigateur coordonnateur qui travaille avec notre association d'appartenance, et de demander au Président si cela représenterait un lien d'intérêt. Si ce dernier répond par la négative, notamment du fait que l'on soit bien placé pour l'étudier de par notre compétence sur la maladie et connaissance du sujet, il s'agit d'une mauvaise réponse, mais toutefois d'une réponse assez courante où l'on pense que connaissance et compétence d'un sujet vont permettre de mieux étudier un dossier en CPP. Faux. Les CPP se placent à un autre niveau que celui des porteurs du projet, des experts et des promoteurs ! Leur position est différente. Leur approche spécifique, autour d'un débat qui doit être des plus indépendant et pluridisciplinaire, porte sur trois piliers éthique, scientifique et de protection des personnes au plus proche des participants à la recherche et au plus loin de toute forme de liens d'intérêt, conflits d'intérêts, directs et indirects.

5/ L'ORGANISATION INSTITUTIONNELLE DU CPP

Le règlement intérieur type détaille l'organisation globale du CPP. Il fonctionne comme bon nombre d'associations loi 1901 : une assemblée générale et un bureau comportant un président, issu d'un des deux collèges, un vice-président (issu du collège 2 si le président est issu du collège 1, et inversement), un secrétaire général et un trésorier

L'assemblée générale	Regroupe tous les membres Décide des principales questions intéressant la vie du CPP. Réunion une fois par an, sur convocation 15 jours avant par le président, ou demande du quart des membres. Un seul pouvoir par membre. Décision à la majorité simple des présents ou représentés (voix prépondérante du président en cas d'égalité des votes).
Le bureau	Élu par l'AG. Composition : un président ; un vice-président ; un secrétaire général ; un trésorier. Assiste le président dans l'exécution des décisions prises en AG. Prépare le rapport d'activité. Étudie le projet de budget du trésorier.
Le président et le vice-président	Ils sont élus à la majorité absolue des membres titulaires présents lors de l'élection, ou, au 2° tour, à la majorité relative. Si le président est membre du collège 1, le vice-président sera obligatoirement membre du collège 2, et réciproquement. Il représente le comité dans les actes de la vie civile, notamment en ce qui concerne les ordres de dépenses… Il fixe l'ordre du jour des réunions, convoque les membres. Il désigne les rapporteurs, les experts et les spécialistes. Il est le Garant de la prise en compte des conflits d'intérêts et de leur gestion.
Le secrétaire général	Il rédige les relevés de décision. Il peut être chargé de la rédaction des avis de chaque séance. Dans les faits, ce peut être le secrétaire administratif, le vice-président ou le président, ou encore un membre du CPP dit « secrétaire scientifique » qui assume ces fonctions
Le trésorier	Il est élu par l'assemblée générale sur proposition du président. Le trésorier encaisse les recettes et règle les dépenses. Il prépare le bilan financier et le budget prévisionnel, tels que mentionnés à l'article R. 1123-19 du code de la santé publique, et les présente à l'assemblée générale (attention !, l'intégration de la comptabilité publique en 2013 a modifié le rôle du trésorier en la matière). Il tient les comptes du comité de protection des personnes conformément aux règles du plan comptable général. L'assemblée générale du comité autorise la délégation de signature du président au trésorier dans la limite des attributions de ce dernier.

6/ LE FONCTIONNEMENT QUOTIDIEN DU CPP

Le fonctionnement matériel

Chaque comité de protection des personnes dispose d'un budget de fonctionnement dont les ressources proviennent d'une dotation de l'État. Le montant de cette dotation est arrêté par le ministre de la Santé. Un agent comptable de l'État, rémunéré par le CPP, fait le suivi comptable du CPP en pleine mission ou en mission partielle (avec ou sans paie des permanents).

Le recours aux services d'un comptable privé pour les fiches de paie est possible.

Le financement des CPP a été modifié au fil du temps, avec l'abrogation du paiement des amendements et modifications substantielles par les promoteurs, entraînant par ailleurs leur augmentation dans des proportions inacceptables pour certains dossiers, et ainsi l'augmentation de l'activité des CPP et de leurs permanents.

Certains promoteurs ont pu déposer des dossiers initiaux incomplets afin d'être plus rapidement déposés et parfois amendés les jours suivants. Ce système pervers n'est pas suivi par d'autres pays : en Suisse, le dépôt d'amendements va pour chacun de 80 (sans financement extérieur) à 600 euros (industrie) et en Belgique, 600 euros.

Au-delà de ce problème important, aujourd'hui, et suite à l'affaire Mediator, après avoir été financé par une portion, congrue, de la taxe perçue des industriels par l'AFSSAPS (devenue ANSM), les CPP sont aujourd'hui financés par une dotation de l'État (toujours aussi congrue) qui s'élevait en 2012 à 3,5 millions d'euros (diminuée d'une réserve dite de précaution de 6 % du montant) dans le projet de loi de finances, 135 millions d'euros pour l'AFSSAPS (ANSM), et 10 millions d'euros au CENGEPS (Centre National de Gestion des Essais de Produits de Santé). Pour 2013, le budget des CPP a encore été révisé à la baisse.

Le personnel du CPP

Il assure les missions de secrétariat du CPP. Vous serez souvent en relation avec lui.

En amont des réunions, il s'assure de la recevabilité des dossiers soumis au comité et vérifie le respect des délais d'examen.

Le personnel du CPP est chargé d'établir un registre des dossiers de recherche, qui est mutualisé au niveau national. L'archivage, la destruction des documents sont soumis à des procédures strictes.

Une démarche continue d'amélioration de la qualité de l'action du CPP devait être mise en place. Elle devrait s'appuyer sur le référentiel d'évaluation prévu à l'article L. 1123-14 (9°) et théoriquement confié à la Haute Autorité de Santé mais qui n'a jamais vu le jour.

Elle concernerait l'ensemble des fonctions du comité : processus de traitement des dossiers de recherche, gestion des membres, des collaborateurs temporaires (experts, spécialistes externes) et du personnel, fonctions logistiques. À suivre !

> Le personnel permanent est évidemment indispensable au fonctionnement du CPP et au respect des délais. Il est à noter qu'au-delà de 50 dossiers par an (si les envois sont papier, 70 si le CPP est informatisé) on constate un dysfonctionnement du CPP, soit en termes de diffusion des documents, soit en termes de surcharge de travail pour les secrétaires administratives.

Clés de voûte du fonctionnement des CPP, à peu près un tiers des permanents est directement salarié par leur CPP. Ils ont un contrat de droit privé, les deux autres tiers étant, par convention, mis à disposition par le CHU où le CPP est établi. Aujourd'hui, les CPP étant de droit public, des conventions doivent être établies avec les ARS et CHU ou CH afin de mettre en conformité le nouveau statut des CPP et celui des permanents salariés de droit privé aujourd'hui statutairement agents contractuels de droit public.

La sécurité et la confidentialité des travaux

L'accès aux locaux, au matériel du CPP doivent être sécurisés.

L'organisation des réunions

Le calendrier est décidé en assemblée générale, ce qui vous permet d'anticiper les réunions. Vous recevez une convocation écrite du président. Cette convocation doit vous parvenir, par mail ou courrier postal, au moins une semaine avant la séance, accompagnée de l'ordre du jour prévisionnel. Chaque membre reçoit avant la séance et en temps utile, par courrier postal et/ou électronique, les documents utiles pour sa participation et, au minimum, pour chaque nouveau dossier de recherche :

le résumé du protocole, le document additionnel à la demande d'avis, le document d'information et le formulaire de recueil du consentement.

L'ordre du jour qui vous est envoyé doit comporter nécessairement l'approbation du relevé de décisions de la séance précédente et l'inscription de tous les dossiers à débattre en séance. Il mentionne pour chaque dossier les rapporteurs et, le cas échéant, les experts, les spécialistes éventuels et l'audition d'un promoteur éventuellement accompagné d'un investigateur.

Prévenez le président de votre absence : il pourra désigner votre remplaçant parmi les suppléants possibles.

Le cas échéant, le promoteur qui en a fait la demande et qui a reçu l'autorisation du président peut être auditionné par le comité, éventuellement accompagné de l'investigateur ou de l'investigateur coordonnateur. Le promoteur peut également être convoqué par le président.

Tous les CPP n'envoient pas de convocation, mais tous les CPP ont un calendrier prévisionnel, généralement vu en dehors de l'AG, en fonction de l'emploi du temps du président et du bureau, avec parfois deux à trois séances en plein été, que ce soit de bureau ou en plénière. On ne s'étonnera pas qu'un permanent ne puisse prendre ses congés facilement.

Les demandes d'avis

Le promoteur doit soumettre son projet à l'avis d'un CPP compétent pour le lieu d'activité de l'investigateur coordinateur : les CPP sont en effet regroupés en interrégion. Un seul avis est demandé à l'un ou l'autre des 39 CPP français.

La demande peut être envoyée par voie postale ou électronique.

Le secrétariat du CPP s'assure de la recevabilité des dossiers qui doivent être complets.

Le déroulement de la réunion

Elle ne peut avoir lieu que si le quorum est atteint : sept membres, en fonction de leur qualité :

- Trois membres au moins du collège 1, dont un biostatisticien ou épidémiologiste, — et trois membres au moins du deuxième collège, dont au moins un représentant des usagers

Si ce n'est pas le cas, la séance est annulée et reportée.

Le président veille au respect de l'ordre du jour définitif de la séance et, au début de chaque séance, signale quels sont les membres qui ne peuvent participer à la délibération en raison de l'existence d'un conflit d'intérêts. Il invite les membres à signaler, le cas échéant, d'autres conflits d'intérêts dont il n'aurait pas eu connaissance.

Pour chaque dossier examiné, une liste des membres délibérants est renseignée et la non-participation d'un membre à la délibération d'un dossier déterminé en raison de l'existence d'un conflit d'intérêts est notée. Une feuille d'émargement et la liste des membres délibérants sont annexées au relevé de décision.

Ce relevé de décision revêt donc une importance particulière : préparé par le secrétaire général, ou un membre désigné par le président, il est approuvé par les membres, signé par le président.

Vérifiez qu'il comporte bien pour chaque dossier :

- Les membres délibérants
- Les membres participant à la séance qui doivent se retirer au moment de la délibération, et pourquoi
- Les rapports entendus
- La décision du comité

L'audition du promoteur

Le promoteur ou son représentant mandaté à cet effet, éventuellement accompagné de l'investigateur peut être entendu par le comité.

Il se retire – les débats du CPP ne sont pas publics –, les membres échangent sur la base d'une grille d'analyse standardisée, puis le vote a lieu à main levée, à la majorité simple. Seuls les titulaires votent. Les experts associés aux travaux n'ont pas à y participer, à une exception près.

« Lorsque la recherche impose que le comité s'adjoigne la compétence d'un pédiatre ou d'une personne qualifiée au regard de la spécificité de la maladie et de la population concernée (pour des recherches portant sur des personnes majeures hors d'état d'exprimer leur consentement), ce spécialiste participe aux séances du comité pour les besoins de la recherche considérée et prend part aux délibérations relatives à cette recherche. »

Vous, et les autres membres, pouvez demander à ce que le vote se fasse à bulletin secret.

En cas de vote avec partage égal des voix, la voix du président de séance est prépondérante.

Les avis sont rendus à la majorité simple des membres présents.

La plupart des avis sont rendus de façon consensuelle, sans vote sauf lorsque les avis sont très divergents. Le Président a ici une grande responsabilité : il doit veiller à la bonne tenue des échanges et la façon dont les avis sont donnés. Dans les CPP où les membres ne reçoivent pas les documents (sauf rapporteurs), les interventions et débats sont plus limités.

Les rapporteurs

Un rapporteur est désigné au sein de chacun des collèges par le président ou le vice-président pour chaque demande d'avis. Les experts et les spécialistes associés aux travaux du comité élaborent également un rapport.

Les membres rapporteurs sont souvent choisis en fonction de leur qualification au regard du sujet et de leur disponibilité. Ils élaborent un rapport écrit, adressé à l'ensemble des membres du comité, puis exposé à l'oral lors des réunions.

Ce rapport résulte d'une analyse critique du dossier effectuée selon la grille standardisée du CPP.

Attention aux liens d'intérêt à l'intérieur des CHU. Les membres du collège 1 viennent souvent du CHU où le CPP se réunit. S'ils doivent étudier les dossiers en fonction de leur compétence particulière et en fonction du sujet, il est évident que des liens d'intérêt, positifs ou négatifs, existent d'autant plus fortement avec les investigateurs de même spécialité du même CHU !

Les avis du comité

Le comité a 35 jours, à réception du dossier, pour rendre son avis motivé. Si des informations complémentaires ou une modification est demandée, l'avis final sera prononcé au plus tard 60 jours après le dépôt du dossier par le promoteur. Lorsqu'il s'agit d'un avis portant sur une collection d'échantillons, le comité informe le ministre chargé de la recherche et le directeur de l'agence régionale de santé de cette demande.

Les avis doivent comporter un certain nombre d'informations requises (article R. 1123-25 du code de la santé publique) pour être envoyés, pour information, à l'autorité compétente.

Les avis défavorables sont diffusés pour information aux autres CPP.

Quel pouvoir avons-nous sur le règlement intérieur ?

Le règlement intérieur du CPP, document dont on a vu qu'il était essentiel à l'encadrement de son fonctionnement, est adopté et peut être modifié en assemblée générale à la majorité simple des membres présents. Il est communiqué à chacun des membres du comité et transmis au préfet de région. Vous pouvez donc, si vous estimez qu'il ne permet pas d'exercer correctement vos missions, demander à le faire modifier à l'occasion d'une assemblée générale par exemple.

L'activité des CPP

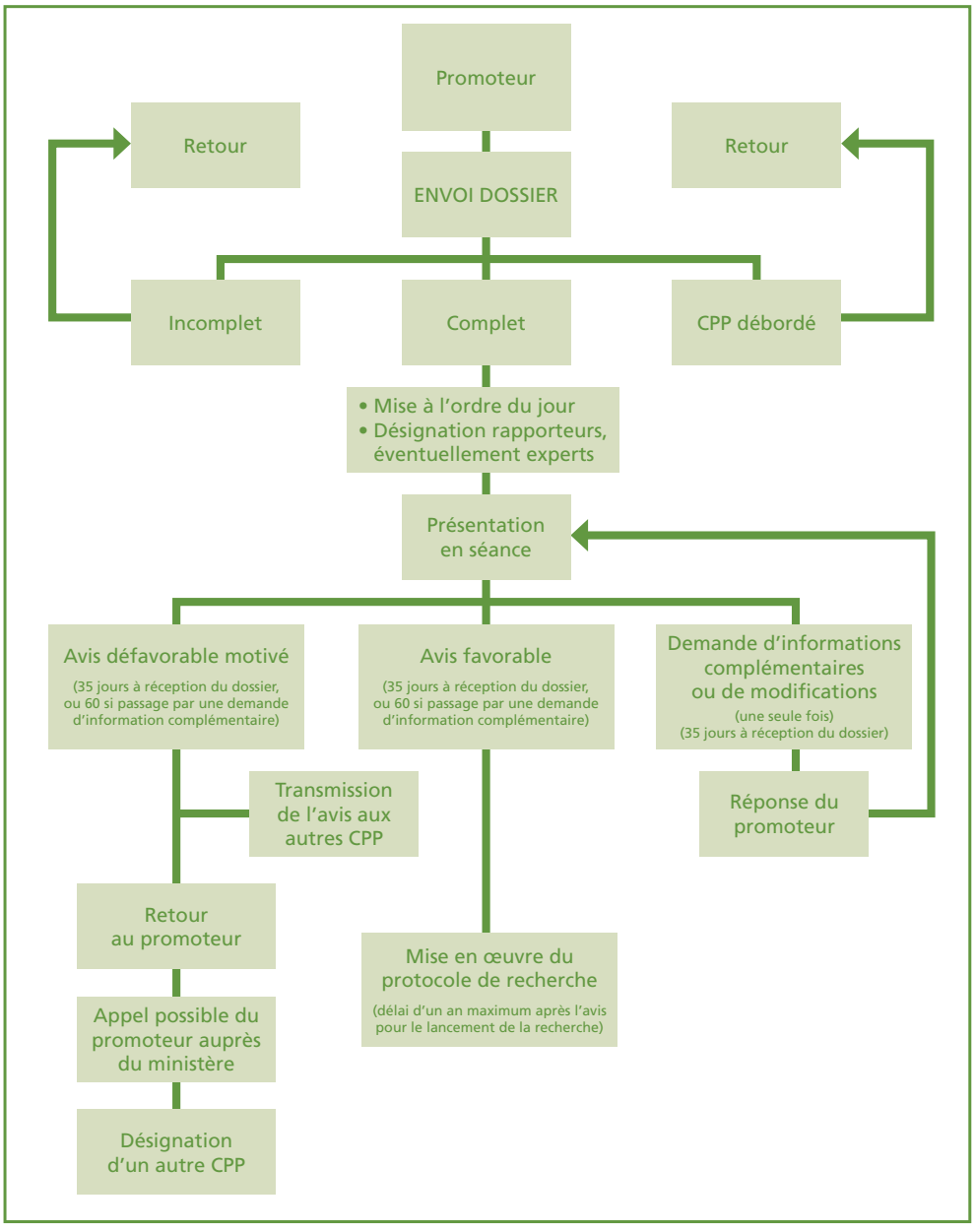
L'activité des CPP est différente et disparate pour plusieurs raisons qui tiennent essentiellement à leur organisation interne et leur mode de fonctionnement propre. D'autres différences sont inhérentes au principe même des comités et de la pluridisciplinarité, enfin s'ajoute le tempérament des présidents et de membres à forte personnalité, etc.

En tout état de cause, ce n'est certainement pas un problème de compétence comme le laissent entendre certains promoteurs ! En effet, si l'on peut harmoniser l'activité des CPP sur de nombreux points administratifs, en particulier le nombre de protocoles initiaux par comités ou encore les grilles d'analyse, il est de principe, et c'est même ce qui fait la richesse éthique des comités, qu'il est impossible d'harmoniser les avis.

La rareté des avis défavorables montre toutefois que le travail des CPP est un garde-fou : en amont de l'avis, l'aller-retour entre les questions du comité et les réponses du promoteur, si elles sont satisfaisantes, permettent de rendre un avis favorable. Par ailleurs, la possibilité de faire intervenir des experts enlève tout argument sur l'incompétence supposée des CPP. Le nombre de protocoles étudiés ne veut pas dire que les CPP qui absorbent le plus de dossiers par année fassent un meilleur travail ! Cela peut aussi être tout à fait l'inverse.

Par contre, si la compétence supposée d'un CPP est, pour un promoteur, sa capacité à avaler du protocole, alors il est sûr que nous comprenons bien vite son seul mode d'évaluation : compétence = vitesse. Dans un cadre où les promoteurs ont encore le choix de leur CPP, on note ainsi que « 10 % des CPP approuvent plus de la moitié des études » [23].

23. Étude Leem, Enquête Attractivité 2012



DE QUOI EST CONSTITUÉ UN DOSSIER DE RECHERCHES QUI ARRIVE EN CPP ?

Plusieurs documents forment un dossier de recherche clinique, selon le type de recherche.

Des modifications substantielles ou des amendements peuvent également se présenter au CPP tout au long de la recherche en cours. Le dossier arrive donc avec un courrier de demande d'avis, daté et signé, ainsi qu'un formulaire, lui aussi daté et signé.

DANS TOUS LES CAS

QUI RECHERCHE ?	Curriculum vitae du ou des investigateurs
EN QUOI CONSISTE LA RECHERCHE	Résumé du protocole Protocole de recherche (qu'il n'est pas nécessaire au promoteur de traduire s'il est en anglais). Brochure pour l'investigateur Copie des autorisations de lieu de recherche biomédicale Document additionnel Synopsis
LA COMMUNICATION AUTOUR DE LA RECHERCHE	Supports utilisés en vue du recrutement des personnes (affichettes, etc.) Documents d'information et de consentement éclairé
LES GARANTIES DE SÉCURITÉ	Attestation d'assurance. Autorisation de l'ANSM si elle a déjà été obtenue

Le résumé du protocole, le document additionnel, le synopsis, le document d'information et de consentement éclairé doivent obligatoirement être en français.

Pour la **recherche interventionnelle :**

- Le numéro de référence EudraCT[24] s'il s'agit d'une étude sur un candidat médicament : identifiant unique d'un essai clinique portant sur une molécule ou candidat médicament, ou médicament et attribué à chaque essai. Ce numéro doit être inclus dans toutes les demandes d'autorisation d'essais cliniques dans la Communauté européenne et dans les autres documents relatifs aux essais
- Un cahier d'observation.
- la justification de l'adéquation des moyens humains, matériels et techniques
- La lettre autorisant le demandeur à agir pour le compte du promoteur
- Autres documents relatifs aux essais cliniques : déclaration d'Effets Indésirables Graves Inattendus (EIGI) ou « SUSAR » (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction), déclarations semestrielles, faits nouveaux de sécurité, rapport annuel de sécurité.

Pour les **dispositifs médicaux :**

- L'attestation de marquage CE si elle existe déjà.

Pour les **soins courants :**

- Le document en annexe complété, daté et signé permettant de s'assurer que le projet de recherche soumis au CPP soit bien considéré par le promoteur comme un soin courant.
- La liste des centres

Pour les soins courants, le consentement écrit n'est pas obligatoire, on recherchera une non-opposition de la part de la personne malade.

24. EudraCT : base de données de tous les essais cliniques interventionnels portant sur des médicaments dans la Communauté européenne, soumis aux Comités de protection des personnes et à l'autorité compétente (ANSM) à partir du 1er mai 2004. Elle a été établie conformément à une Directive européenne

Les **collections d'échantillons biologiques humains :**

- Le formulaire de déclaration d'activité de conservation et de préparation d'éléments du corps humain pour les besoins d'une recherche clinique ou en vue d'une cession pour usage scientifique.
- Le document d'information et recherche de non-opposition des personnes (lors d'une constitution d'échantillons biologiques humains — si la collection est prévue dès un essai clinique, l'information est associée au document d'information et consentement éclairé).
- Si la collection d'échantillons biologiques est à visée de définition et/ou d'utilisation des caractéristiques génétiques, la recherche d'un consentement éclairé exprès écrit est obligatoire, après l'avoir informé de la nature et de la finalité de l'utilisation des échantillons.

Lorsqu'il est impossible de recueillir le consentement de cette personne ou le cas échéant de consulter la personne de confiance désignée par celle-ci ou sa famille ou l'un de ses proches, l'examen peut néanmoins être entrepris à des fins médicales et dans l'intérêt de la personne (art L.1131-1 CSP). Sauf accord exprès de la personne manifesté de son vivant, aucune identification par empreintes génétiques ne peut être réalisée après sa mort (art L.16-11 Code civil).

Les **biothèques** (ou biobanques)

- Il n'existe pas de définition légale ou réglementaire de la notion de biothèque ou biobanque. Le droit français de la recherche utilise le terme de « collection d'échantillons biologiques humains » (article L. 1243-3) : 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, l'ensemble établissant une réunion avec les données collectées.

C'est une notion importante à retenir. En effet, la collection d'échantillons biologiques humains n'existe qu'en présence des données tirées des prélèvements. La personne qui ne s'oppose pas à ce que son échantillon biologique intègre une collection et sa finalité ne s'oppose pas à l'utilisation des données collectées pour la recherche spécifiée.

Les **modifications substantielles/amendements**

Un protocole validé par un CPP a une durée de vie : si au bout d'un an, la recherche n'a toujours pas commencé, faute de participants ou pour toute autre raison, le promoteur dépose un amendement pour la prolonger :

- Courrier de demande avec son numéro de modification et la raison pour laquelle il s'agit d'une modification substantielle
- numéro EudraCT si molécule/médicament.
- Pour une recherche sur un candidat médicament ou un médicament, un dispositif médical, le formulaire de demande de modification substantielle dédié (sur le site de l'ANSM). Ce formulaire n'existe pas pour le soin courant et hors produits de santé.
- La nouvelle version datée des documents modifiés avec un tableau comparatif versus anciens documents.
- CV d'éventuels nouveaux investigateurs
- Indications d'éventuels nouveaux centres
- Nouvelle modalité de recueil du consentement si le document d'information et consentement éclairé a été modifié.

Deuxième partie : le RÔLE du ru en cpp

LA PLACE DU REPRÉSENTANT DES USAGERS DANS UN COMITÉ DE PROTECTION DES PERSONNES

1/ POURQUOI DES REPRÉSENTANTS DES USAGERS EN CPP ?

Les RU sont présents au sein des comités de protection des personnes depuis 2007. Auparavant des membres d'associations familiales étaient nommés, sans que leur présence ne soit obligatoire pour assurer le quorum. Vous avez donc un poids non négligeable avec cette obligation de présence en séance qui vous permet de faire entendre la voix des usagers à plusieurs niveaux :

LE RU, UN TÉMOIN ET UN GARANT DE LA PRISE EN COMPTE DES DIMENSIONS ÉTHIQUES DANS LE DÉBAT

Votre premier niveau de participation au CPP est symbolique : même si, dans un premier temps, vous ne participez pas aux échanges du CPP, vous pouvez veiller à ce que des échanges aient effectivement lieu, à ce qu'il y ait une délibération effective, et non l'enregistrement formel d'un avis.

Contrairement aux autres membres du CPP, présents selon leurs qualifications, leurs activités professionnelles, vous représentez les usagers et ici les participants à la recherche. Vous êtes leur mémoire, car vous représentez aussi ceux qui, par le passé, ont participé de force, sans le savoir ou par abus de faiblesse, à des études cliniques : vous êtes leurs yeux, leur écoute, leur niveau de compréhension, leur liberté de consentir.

LE RU, PORTEUR DES QUESTIONS DES PARTICIPANTS À LA RECHERCHE

Votre rôle de représentant des usagers est d'être les yeux et les oreilles des futurs participants à la recherche :

Pas d'hésitation, posez vos questions, proposez les modifications qui vous semblent nécessaires et ne vous laissez pas intimider par certains puits de science ou fortes personnalités qui ont, eux aussi, des abîmes de méconnaissance, l'analyse statistique étant le plus visible !

Ce que vous ne comprenez pas posera sans doute problème aux participants, alors n'hésitez pas à demander des explications, des clarifications. Gardez en mémoire les bases et principes qui portent le RU et que vous retrouvez dans la boîte à outils du RU, fiche N°2, en particulier le fait « de ne pas avoir honte de ne pas savoir » afin de libérer votre parole, et surtout ici de poser vos questions pour permettre un débat utile et ouvert aux participants que vous représentez.

Ne vous laissez pas intimider par le vocabulaire employé : le collège 1 du CPP n'a pas forcément pris l'habitude de travailler avec des membres de la société civile : il peut avoir tendance à jargonner et à fonctionner en vase clos. Ses membres se sentent généralement « chez eux », « dans leur élément », certains d'entre eux n'ayant parfois que quelques couloirs à traverser pour se rendre physiquement au CPP : il arrive que « les blouses blanches ne restent pas au vestiaire ».

LE RU, UN AIGUILLON POUR LES PROFESSIONNELS DE LA RECHERCHE

Vous avez aussi un savoir et il n'est pas interdit d'étudier l'ensemble des domaines d'un protocole.

Vous aidez les professionnels à avoir constamment à l'esprit que la recherche est faite pour l'homme, et non l'inverse : il est nécessaire de le garder à l'esprit à chaque séance, à chaque étude, chaque moment où la concentration baisse au fur et à mesure que la séance avance. Il est facile de s'éloigner des aspects humains et éthiques : l'approche scientifique est abstraite, elle envisage le patient du point de vue de la recherche, à travers la statistique, en termes de cohorte et non dans une approche individuelle. Une telle intervention de l'évaluation chiffrée par rapport à des problématiques éminemment humaines peut rendre monstrueuse toute étude clinique si elle n'est pas sans arrêt empreinte d'une démarche éthique et d'une certaine empathie. Vous êtes là pour le rappeler à chacun des membres du comité dans votre façon d'aborder votre place et votre rôle par rapport à celui plus global du comité.

2/ LES POINTS DE VIGILANCE DU RU

VEILLEZ A LA DIMENSION ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE

La pluridisciplinarité des CPP est fondamentale pour donner à l'expression éthique toute sa dimension. Et l'éthique n'est pas une affaire de spécialistes : elle pose la question de votre rapport à autrui, et en l'occurrence comment la recherche considère le participant. Le port de la blouse blanche ne donne donc aucune légitimité particulière sur les sujets d'éthique.

La réflexion doit nécessairement se faire à plusieurs, tant elle prend du temps :

- Quelle prise en compte du participant comme personne avant tout ?
- Sont-ils le mieux possible placés en position de décider pour eux-mêmes ?
- Respecte-t-on le grand principe éthique de la médecine « d'abord ne pas nuire » ?
- Leur fait-on prendre des risques inconsidérés et inutiles, en fonction des objectifs de la recherche et de leur état de santé ?
- Quelle place accordée au volontaire sain, quels risques lui demande-t-on de prendre pour lui, au nom d'une hypothétique amélioration des traitements ?

Ces questions dépassent bien le cadre juridique et scientifique.

Quelques points de vigilance particuliers :

- Vérifiez que la visée de la recherche n'est pas la recherche pour la recherche, la connaissance pour la connaissance.
- Vérifiez que cette recherche est bien nécessaire, dans l'état actuel de nos connaissances et des thérapeutiques proposées.
- Dans certaines situations, l'enjeu est si important (en particulier lorsque le participant est gravement malade et que la recherche représente pour lui une dernière chance) que vous pouvez aller au-delà des demandes minimales de bonne information et de recueil du consentement éclairé : tout dispositif complémentaire d'information, de suivi, d'accompagnement peut être demandé par le CPP au promoteur.

En bref : qu'est-ce que le rapport bénéfices/risques ?

Tout acte médical met en jeu ces deux notions : le bénéfice qu'on attend du traitement, l'espérance d'obtenir une amélioration de son état de santé, et le risque que surviennent des effets indésirables de ce traitement.

Ce rapport est faible quand le bénéfice est faible, ou qu'il est probable que surviennent des effets indésirables. Il est important lorsque la probabilité des effets indésirables est faible et le bénéfice très probable.

Attention : le rapport bénéfices/risques ne se mesure pas dans l'absolu, mais dans un contexte médical donné : il n'est jamais d'avance favorable ou défavorable.

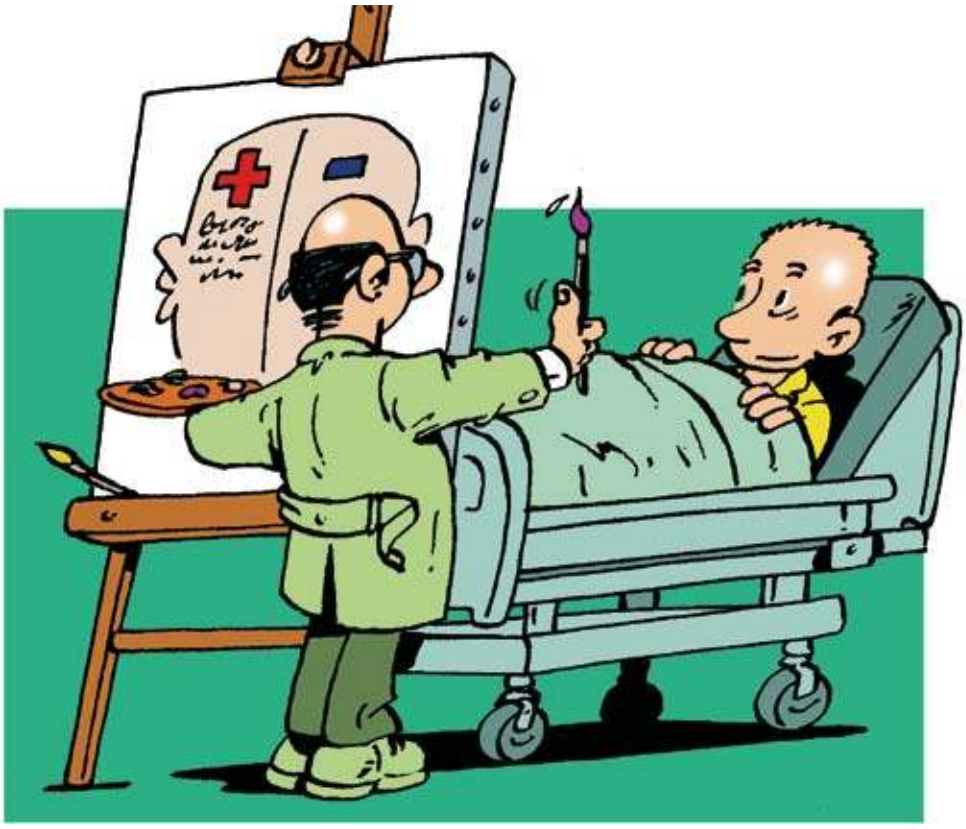
Pour le mesurer, vous devez prendre en compte la situation spécifique :

- l'état des connaissances sur la pathologie,
- les options thérapeutiques disponibles en dehors de l'essai,
- l'étape du traitement proposé.

Par exemple : dans une recherche en aveugle, où un placebo peut être administré aux participants, on ne peut dire d'avance que le rapport bénéfices/risques pour celui qui recevra un placebo sera défavorable : d'une part le placebo peut avoir une efficacité, d'autre part il faut établir la dangerosité potentielle d'une absence de traitement.

Demandons-nous : le traitement de la « dernière chance » pour une pathologie mortelle représente-t-il plus de risques que le traitement en cours ? Les effets indésirables parfois lourds d'un traitement qui prolongerait la vie de quelques semaines doivent-ils être supportés par le malade ? Comment compte-t-on les gérer si la personne y consent ? « Ne pas nuire » fait partie du serment d'Hippocrate, mais inversement la volonté de faire avancer la recherche, et la volonté des malades de participer à ces avancées doit être discutée.

Cette réflexion doit se faire nécessairement à plusieurs.



VEILLEZ À LA CLARTÉ ET À LA FIABILITÉ DE L'INFORMATION DU PATIENT

À l'intérieur de la pluridisciplinarité, le RU aura une place prépondérante, sans pour autant être exclusive, afin d'étudier en particulier les documents d'information et consentements éclairés (DICE), en se mettant à la place du participant enfant, adulte, parents (si enfants), personne de confiance, tutelle, proches, toute personne susceptible de lire les documents avant éventuellement de les signer ou de ne pas s'y opposer. Il faut donc chercher à imaginer les questions que les personnes pourraient se poser avant d'accepter ou non de participer. Mais aucun travail sur le document d'information et de consentement éclairé ne peut se faire sans connaître le déroulement de la recherche (présenté dans le protocole), tant il est fréquent de trouver des incohérences jusque dans les critères d'inclusion ou de non-inclusion. En ce sens, il n'existe pas de frontière entre les documents, comme il n'existe pas de frontière entre éthique et aspects scientifiques. Tout est si intimement lié qu'il est nécessaire de travailler sur l'ensemble.

- Ce que vous ne comprenez pas ou envisagez comme incompréhensible dans le DICE, il est sûr qu'un éventuel participant ne le comprendra pas !
- Dans quelles conditions le consentement du patient, ou à défaut, de ses proches, est-il recueilli ? Est-ce un consentement éclairé, prenant en compte la dimension du risque inhérent à toute recherche ?
- A-t-on prévu et informé le participant de tout ce qui peut être mis en place pour l'accompagner durant et après la recherche (soutien psychologique, attention à sa qualité de vie, orientation vers des associations de malades…) ?

VEILLEZ À LA SÉCURITÉ DES PARTICIPANTS À UN ESSAI

Il appartient à l'ANSM de veiller particulièrement à la sécurité des personnes participant à un essai clinique.

« L'ANSM est l'autorité compétente pour autoriser les essais cliniques interventionnels en France. L'évaluation par l'ANSM des demandes d'autorisation d'essai clinique porte sur les données de sécurité et de qualité des produits faisant l'objet de l'essai clinique, ainsi que la sécurité des personnes susceptibles de participer à ces recherches. » C'est une notion très importante, car, s'il peut exister des passerelles entre les interventions des CPP et de l'ANSM, les rôles de chacun sont déterminés par des complémentarités plus que des doublons ! Les RU, comme tous les autres membres du CPP doivent veiller à la bonne corrélation des informations entre protocoles, notice pharmaceutique si l'étude porte sur un médicament déjà commercialisé, et les risques connus. Il peut également évaluer le niveau de risque pour le participant selon que la recherche soit interventionnelle ou de soins courants, ou non-interventionnelle, ou encore observationnelle (risque sur les données et anonymisation par exemple).

- Vérifiez que les effets indésirables sont acceptables par le patient.
- Assurez-vous que la balance entre bénéfices et risques pris par les participants est bien positive.
- Assurez-vous que les participants n'auront pas de perte de chance.
- Faites bien spécifier dans le document d'information et de recueil du consentement éclairé les alternatives thérapeutiques au traitement proposées par le protocole.

A MINIMA, PLACEZ-VOUS DU POINT DE VUE DU PARTICIPANT POTENTIEL À LA RECHERCHE

- Cette recherche sera-t-elle potentiellement utile ?
- Ma sécurité sera-t-elle assurée ?
- Les risques que je prends sont-ils anticipés ?
- Est-ce que je prends bien connaissance de toutes les informations qui me sont données dans le document d'information ? En manque-t-il ?
- Puis-je quitter l'étude sans que ma prise en charge soit modifiée ?
- Que se passera-t-il après l'essai ?

3/ POUR COMPRENDRE LES GRANDES LIGNES D'UN DOSSIER CPP

COMPRENDRE LA PATHOLOGIE

Prenez contact avec les associations en liens avec la pathologie, sans enfreindre la confidentialité, et questionnez-les :

- En quoi consiste cette pathologie ? De quoi souffre-t-on ? Que risque-t-on aujourd'hui à la contracter ?
- Quelles sont à vos yeux les questions sensibles qui se posent par rapport à cette pathologie ?
- Quels sont les traitements existants, leur bénéfice, leurs risques ?

Vous pourrez faire cette recherche sur les sites d'information médicale. Ces questions vous permettront de mieux cerner les projets de recherches et leurs bénéfices attendus.

CERNEZ CE DONT IL S'AGIT

- Demandez aux médecins membres du CPP de vous expliquer les différentes manières de conduire une recherche. Faites-vous en particulier expliciter les points suivants : les différents modes de sélection des personnes à inclure, les éventuels cas contrôles ou cas témoins, la stratification de la population de l'étude, les différentes causes d'exclusion d'un essai, la variabilité des résultats, le wash-out, le cross-over, pourquoi une recherche peut avoir 4 « bras »…
- Demandez au biostatisticien d'éclairer pour vous les notions de statistiques : les différentes modalités d'études (ouverte, en aveugle, en double aveugle…), les biais d'interprétation, la randomisation, les essais croisés, la prévalence, l'incidence…

Il est intéressant pour vous de rencontrer les personnes avec qui vous travaillez. Si vous n'osez pas les questionner, n'hésitez pas à consulter le site http://www.notre-recherche-clinique.fr et ses brochures.

Rappelez-vous qu'aucune de vos questions n'est illégitime : si vous ne comprenez pas, il n'y a pas de raison qu'un autre usager comprenne mieux que vous.

Les protocoles de recherche sont en général rédigés en anglais : aïe ! Vous ne parlez pas forcément la langue de Shakespeare ! Rassurez-vous : si vous n'êtes pas rapporteur d'un dossier, concentrez-vous sur le résumé du protocole pour comprendre la démarche générale de la recherche, et sur le DICE, pour veiller au respect du droit à l'information et au bon recueil du consentement du participant. Souvent les schémas du DICE ne sont pas exacts, de nombreux problèmes de corrélations entre lui et le protocole subsistent : vous pourrez les signaler utilement.

UTILISEZ LA GRILLE D'ÉTUDE DE VOTRE CPP

Les comités de protection des personnes fournissent tous une grille d'analyse des dossiers. Elle contient les principaux points auxquels prêter attention durant l'examen du dossier. Faites-vous expliciter cette grille lors de votre prise de fonction.

Puis vous appliquerez, si vous n'êtes pas rapporteur, cette grille aux documents que vous recevrez. En séance, il est obligatoire de consulter les 4 documents présentés.

Critères pour vérifier que la recherche possède effectivement une visée éthique				
Critères scientifiques				
Objectif de la recherche	**Pertinence de la recherche**		**Méthodologie**	
Contexte médical : existence d'alternatives thérapeutiques ?	Évaluation globale du rapport bénéfice/risques	Adéquation des objectifs poursuivis et des moyens mis en œuvre	Rigueur de la méthode scientifique	Sécurité et fiabilité des essais (aussi évaluée par l'ANSM)

Critères liés au respect des participants dans leur dignité et leur autonomie							
Information			**Liberté**		**Protection**		
Lisible et intelligible	Adéquate	Exhaustive	Consentement éclairé	Possibilité de retrait de l'étude sans conséquences	Non perte de chance pour le participant (dans le cas où une autre prise en charge efficace existe)	Respect de la qualité de vie	Sécurité des participants quels que soient les risques et leur état de santé

4/ DURANT LA RÉUNION DU CPP

EN SÉANCE, TROIS DOCUMENTS ESSENTIELS À EXAMINER ENSEMBLE :

Le DICE : document d'information et consentement éclairé destiné aux participants, proches et parents (selon les études), il répond également à des critères réglementaires.

Le protocole : c'est le document destiné aux équipes de recherche et investigateurs, à l'ensemble de tous les intervenants, de son évaluation à son application. Il répond à une trame précise répondant à l'ensemble des critères réglementaires. Il est souvent en anglais, c'est pourquoi un résumé en français doit être obligatoirement versé au dossier.

Les amendements : ils arrivent parfois très vite afin d'apporter des modifications aux protocoles et doivent être considérés avec attention, en particulier les modifications substantielles. Certains promoteurs sont abonnés aux amendements à répétition. Un des plus fréquents est une demande de prolongation de l'étude, faute d'un nombre de participants suffisant, mais d'autres peuvent également modifier le protocole sur ses bases.

Les détails de ces documents sont abordés dans les chapitres suivants.

Prendre la parole en séance peut sembler difficile à certains : s'imposer dans une assemblée de 28 personnes, face à un professionnel qui peut avoir une forte personnalité, qui manipule les concepts avec une grande facilité peut être difficile. Ne vous positionnez pas en rivalité avec lui, mais en complément !

Préparez vos premières questions grâce à la grille d'analyse et aux différentes branches du schéma ci-dessus.

Le président est censé distribuer la parole ; s'il ne fait pas de lui-même de rappel à l'ordre pour faire taire les bavards, ou de tour de table pour s'assurer que chacun a pu s'exprimer, proposez-le lui en aparté.

Si vous ne vous sentez pas sûr de votre avis, posez des questions : faites-vous préciser les choses « je n'ai pas compris tel aspect du protocole, les rapporteurs peuvent-ils m'éclairer ? »

Sachez que ce que vous ne comprenez pas n'est pas forcément compris par d'autres membres, y compris du collège 1, qui n'osent pas le dire.

ET UN PEU PLUS TARD, AVEC DE L'EXPÉRIENCE…

La place du RU n'est pas uniquement cantonnée au DICE. Sa démarche est la même que celle d'un autre membre de CPP, dans un cadre pluridisciplinaire visant une assez large représentativité de ses membres.

- Quand vous serez plus à l'aise, vous pourrez vérifier la cohérence des différents documents entre eux
- Vous jugerez plus facilement de la pertinence de l'étude, en évaluant leur objectif principal
- Aussi, après quelques séances vous serez plus aguerri dans les débats ou comme rapporteur de l'étude.

ÊTRE RAPPORTEUR D'UN DOSSIER DANS UN CPP

Votre rapport d'étude du dossier vise à permettre aux membres de comprendre rapidement et le plus précisément possible en quoi consiste la recherche, et en quoi elle satisfait à l'éthique et à l'intérêt des usagers.

Comment est-on désigné pour rapporter un dossier ?

Chaque membre du CPP a vocation à devenir rapporteur des dossiers qui y sont soumis. Le président, à défaut le vice-président (bien souvent dans la réalité, ce sera le permanent), vous nommera donc rapporteur après un délai qu'il vous appartient de discuter avec lui : n'hésitez pas à lui signaler que vous débutez !

Signalez-lui aussi tout lien ou conflit d'intérêts si vous estimez en être porteur. Il vous attribuera alors un autre rapport.

Certains CPP vous font la proposition avant de vous envoyer les documents. D'autres vous l'envoient directement.

1/Il vous faudra commencer avec l'outil du CPP : une grille d'analyse, complétée par les grilles de lecture de votre CPP ou que vous aurez trouvée par ailleurs, par exemple sur les sites internet d'autres CPP.

2/Puis vous rédigerez un texte synthétique joint à cette grille d'analyse.

Votre terrain de prédilection semble tout tracé puisque vous êtes RU, le document d'information et consentement éclairé (DICE). Mais vous n'y êtes pas préposé, au contraire : vous êtes membre du collège 2 apte également à intervenir sur l'ensemble du dossier, selon vos expériences et connaissances qui ne manqueront pas de s'aiguiser au fil du temps. Bien sûr, vous ne pourrez intervenir sur certains aspects techniques, mais la pluridisciplinarité des CPP permet à chacun de compléter et d'interagir ensemble. Par contre, il faut souvent voir le protocole et/ou le résumé ou autres documents afin de vérifier si les éléments notifiés dans le DICE sont bien corrélés à ceux versés au protocole. Il n'y a pas lieu de rester silencieux lorsque l'on ne comprend pas, chaque membre ne peut tout comprendre et connaître, quels que soient les collèges, à commencer par l'analyse statistique, c'est-à-dire le mode de calcul mis en jeu afin d'émettre les résultats. C'est pourquoi chaque CPP est doté d'un biostatisticien dont la présence est obligatoire. Il arrive parfois que le rapporteur du collège 2 commence la lecture de son rapport, suivi par celui du collège 1, mais c'est généralement l'inverse qui se produit.

Lorsque le rapporteur du collège 1 se sera exprimé sur l'ensemble du dossier, vous serez alors sollicité pour intervenir également. Sans doute aurez-vous des choses à dire sur le DICE, mais pourquoi pas aussi sur le protocole et/ou le résumé et autres document qu'il ne faut pas négliger ?

Travaillez avec votre binôme !

Un rapporteur de chaque collège est nommé pour chaque dossier. N'hésitez pas à contacter le rapporteur du collège 1 pour échanger sur votre lecture et à lui demander tout éclairage.

Travaillez avec le statisticien !

Il saura utilement vous éclairer quand des notions ne sont pas claires.

QUELQUES POINTS D'ATTENTION

Le promoteur ou l'investigateur n'ont pas à prendre contact avec vous.

La venue d'un investigateur ou du promoteur est, pour certains CPP, très fréquente alors que d'autres CPP ne souhaitent pas les rencontrer pour débattre de leur dossier.

Après présentation de votre rapport au CPP, le CPP peut être amené à prendre contact avec le promoteur ou l'investigateur :

le comité peut, une fois qu'il dispose de l'ensemble des informations requises, formuler au promoteur une seule demande d'informations complémentaires qu'il estime nécessaires à l'examen du dossier. Il peut également demander au promoteur de modifier son projet (article R. 1123-24 du code de la santé publique)

Le rapport doit être rédigé, identifié au nom du rapporteur, daté et signé. Il est archivé par le comité avec le dossier du protocole de la recherche et demeure confidentiel. Le promoteur et les investigateurs n'ont pas connaissance du nom des rapporteurs.

Dans votre courrier ou par e-mail, que pouvez-vous recevoir pour effectuer votre rapport sur un dossier ?

- Le protocole
- Le ou les documents d'information et consentement éclairé
- Le résumé
- La liste des investigateurs et leurs CV
- Le document additionnel
- Le synopsis
- Les lieux de recherche
- La carte du participant
- Les affichettes pour le recrutement

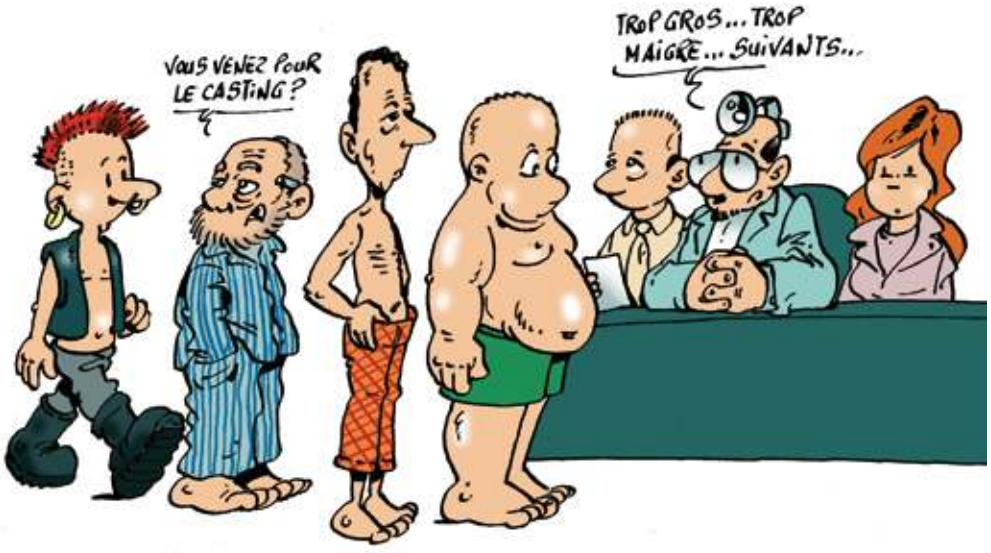
1/ PAR OÙ COMMENCER ?

Il n'y a pas de recette. La lecture première du DICE est une possibilité, quitte à y revenir ensuite, mais l'essentiel est de lire l'ensemble des documents, dont le protocole, souvent en anglais, et/ou de lire au moins les documents fournis en français, dont le DICE. Votre lecture doit être imprégnée d'une démarche éthique et humaine, pour permettre une bonne information du participant, quel que soit son niveau de compréhension, et être vigilant quant à ses droits.

Droits des participants qui doivent s'inscrire dans le DICE (source : ANRS)

« Vous avez le droit de prendre le temps de réfléchir, si vous le souhaitez avec vos proches, votre médecin traitant, avant de décider de participer à cette étude,

- le droit de refuser de participer à l'étude, de quitter l'étude à tout moment, en le disant simplement au médecin investigateur, sans avoir à vous justifier et sans conséquence sur la suite de votre prise en charge,
- le droit de poser des questions à tout moment avant et au cours de l'étude,
- le droit de connaître les informations sur votre santé,
- le droit d'être tenu informé en cas d'événement grave pendant l'étude,
- le droit d'être informé directement, par votre médecin investigateur, des résultats globaux de l'étude, c'est-à-dire pour l'ensemble des participants,
- le droit de vérifier et rectifier les données vous concernant, de vous opposer également à leur traitement, à leur transmission.
- le droit d'obtenir des dédommagements en cas de préjudice.



Au-delà de ses droits, et si le participant peut trouver un intérêt personnel à participer à une étude, par exemple dans l'espoir d'obtenir un nouveau traitement, ou de toucher des indemnités (pour les volontaires sains), se crée toutefois une démarche collective et solidaire. Collective dans la mesure où il s'agit souvent d'un grand nombre de personnes impliquées, solidaire puisque l'implication à la recherche peut permettre à d'autres patients d'être soignés avec de nouveaux traitements.

PRÉPAREZ VOS QUESTIONS AU BIOSTATISTICIEN

Il doit expliquer clairement les données mathématiques pas toujours faciles à comprendre : les biais statistiques, les pièges potentiels.

Le biostatisticien est important, pour un représentant des usagers, de repérer les problèmes de corrélations entre DICE, résumé, synopsis, document additionnel et protocole. C'est pourquoi il est important de lire a minima le résumé, le document additionnel, le synopsis et si possible le protocole.

2/ A QUOI FAIRE ATTENTION EN GÉNÉRAL ?

EN BREF
Vous devez évaluer :
La pertinence générale du projet — La méthodologie — La protection des participants
La qualification du ou des investigateurs — Les documents d'information et de consentement éclairé

Une fois étudié votre dossier, parfois en binôme avec le membre du collège 1 rapporteur, le plus souvent chacun de son côté, vous allez le présenter en séance avec l'aide de votre rapport écrit. Celui-ci va se composer la plupart du temps, et selon les CPP, de plusieurs items :

La pertinence générale du projet :

- le pourquoi de l'étude et dans quelle mesure elle s'avère pertinente.

La méthodologie :

- les participants (nombre, âge, par groupe (ou bras),
- le plan expérimental (type d'étude, période d'inclusion, durée de participation, durée de l'étude, critères d'inclusion, de non-inclusion, examens…)
- les critères de jugement (objectif principal et objectifs secondaires)
- l'analyse statistique (souvent réservée au biostatisticien par les deux rapporteurs, mais au moins savoir si elle est bien décrite et spécifiée dans le protocole)

La description des points suivants pour les participants :

- les risques, les événements et effets indésirables
- les critères de sortie et/ou d'arrêt d'étude
- les personnes protégées par la loi (mineurs, personne sous tutelle, etc.)

La qualification du ou des investigateurs :

- voir les CV

Les documents d'information et de consentement éclairé :

- ces deux documents obligatoires sont souvent présentés ensemble mais doivent être séparés. Ils n'ont pas besoin d'être paraphés à chaque page. Seul le consentement doit être signé.

Cette trame va vous permettre de lire votre rapport et de soumettre les points que vous souhaitez voir modifier, les questions à poser.

Aucun travail sur le document d'information et de consentement éclairé ne peut se faire sans connaître le déroulement de la recherche (présenté dans le protocole), tant il est fréquent de trouver des incohérences jusque dans les critères d'inclusion ou de non-inclusion. En ce sens, il n'existe pas de frontière entre les documents, comme il n'existe pas de frontière entre éthique et aspects scientifiques. Tout est si intimement lié qu'il est nécessaire de travailler sur l'ensemble.

Aussi, lorsqu'un rapporteur du collège 1 expose son travail sur l'ensemble des documents, le rapporteur du collège 2 peut également exposer son travail sur ce même ensemble et non pas seulement là où le RU est attendu par rapport au DICE. Prépondérance n'est pas exclusivité, et ne peut l'être en aucun cas. C'est d'ailleurs assez naturellement que des membres du collège 1 estiment que leur lecture doit porter principalement sur le protocole. Mais aucun des membres n'est ici expert ou compétent en tout. Beaucoup, par exemple ne peuvent étudier l'analyse statistique précisément, et c'est pourquoi un biostatisticien doit être présent obligatoirement. C'est la réunion des membres qui fait la valeur du débat et chacun apporte sa pierre à l'édifice éthique de l'avis, sans jugement de valeur à avoir des uns par rapport aux autres. Par ailleurs, tous les membres peuvent se poser des questions, et les faire partager aux autres.

POUR PRÉSENTER VOTRE RAPPORT DURANT LA SÉANCE

- Préparez votre exposé ; attention, vous aurez environ 10 minutes. Au-delà, vous risqueriez de lasser votre auditoire et d'empêcher les autres membres de s'exprimer. Soyez clair sur les points que vous souhaitez voir discutés.

- Parlez lentement pour être le plus clair possible

- Demandez, si vous êtes intimidé, à parler en premier, avant le rapporteur du premier collège.

- Si vous ressentez une gêne, si vous pressentez une anomalie, demandez aux autres présents ce qu'ils pensent de tel ou tel point. N'ayez pas peur de ne pas avoir un avis définitif.

QUE CONTIENT LE PROTOCOLE DE RECHERCHE ?

Il contient tous les éléments décrivant la recherche et en précise toutes les conditions de réalisation.

Si le résumé, le synopsis, le document additionnel doivent être ajoutés au protocole pour permettre de retrouver l'essentiel en français du protocole écrit en anglais, c'est évidemment le protocole qui s'avère être le plus complet.

➜ Lisez le plus possible ces documents

➜ Vérifiez que les documents en français et en anglais (si vous le comprenez) sont cohérents

Le descriptif qui suit ne répond pas à tous les types de document et n'est pas exhaustif. Toutefois, il en expose le contenu habituel. Les paragraphes marqués d'une étoile ☆ concernent les études portant sur les soins courants.

Le titre ☆	Une fois défini, il ne peut être modifié ni devenir différent pour le document d'information et de consentement éclairé (DICE).
N° Eudract	Eudract est une base de données de tous les essais cliniques interventionnels portant sur les médicaments dans la communauté européenne. C'est un numéro de « carte d'identité », identifiant unique du protocole pour toutes les instances.
N° ID RCB ☆	Attribué à tout type de protocoles de recherche biomédicale, de recherche en soins courants ou à toute étude utilisant des éléments du corps humain à travers les collections biologiques
Type d'étude ☆	Monocentrique (un seul site de recherche), multicentrique (plusieurs investigateurs, plusieurs sites), à échelle nationale, européenne ou internationale
Hypothèse de travail, justification de l'essai, historique ☆	Le pourquoi de l'étude : la description de ce qui existe déjà, des références de publications scientifiques devraient être notifiées, la présentation du matériel ou de la molécule, les étapes précédentes de la recherche si elles existent (animal, phase 1, phase 2…), l'exposition du projet et l'hypothèse de résultat envisagée
Objectif principal ☆	C'est l'objectif qui sera l'objet principal de l'étude et permettra, parce qu'il est unique, d'apporter une validation des résultats, si l'analyse statistique est adéquate et le nombre de participants suffisant. Il n'existe pas « d'objectifs principaux » !

Objectifs secondaires ☆	Tous les objectifs qui seront évalués et portant sur des aspects permettant d'obtenir diverses informations, mais ne faisant pas figure d'objectif principal, avec une portée scientifique estimée moindre ou une possibilité de véracité des résultats moins puissante
Plan expérimental ☆	Type d'essai, comment va se dérouler l'étude, le nombre de visites, le nombre de participants prévus
Calendrier prévu de l'étude ☆	Il est précisé ici la durée des inclusions, la durée de participation, la durée totale du protocole (de la première inclusion à la dernière visite du dernier participant), la durée totale de la recherche (de la première inclusion à la fin de l'analyse statistique).
Sélection de personnes ☆	Quel type de population va être étudié, quels sont les critères d'inclusion, ou au contraire de non-inclusion ? Comment seront recrutées les personnes ? Et durant la recherche, une fois le participant entré dans l'étude, quels sont les critères de santé ou autre qui pourraient l'exclure de l'essai ? Quelles sont les modalités de sortie prématurés des participants ? Lisez bien ces critères d'inclusion et de non-inclusion afin de voir s'il ne manque pas des éléments importants tels que la signature du consentement éclairé comme critère d'inclusion ou les personnes sous protection juridique (tutelle, curatelle), critère de non-inclusion. Ce sont des exemples et vous pouvez également intervenir sur d'autres critères selon vos connaissances. Vous pouvez contester ceux qui excluent de manière injustifiée certaines populations par rapport aux objectifs de la recherche et à la protection des personnes.
Critères de jugement ☆	Ils indiquent comment vérifier que les objectifs principal et secondaires seront réalisés. Attention, vous pouvez être confrontés à des critères contestables : n'hésitez pas à les signaler.
Sécurité des participants	Le promoteur peut décider, s'il le juge nécessaire et selon l'importance des effets indésirables attendus, de mettre en place un comité de surveillance indépendant. Il peut l'intituler ainsi alors qu'il est interne au promoteur et n'a rien d'indépendant, alors que les effets indésirables attendus nécessitent un regard neutre et sans liens d'intérêts. Le comité de surveillance peut demander à ce que l'étude soit arrêtée suite à des effets indésirables estimés comme trop importants. Vous pouvez demander à ce qu'un tel comité soit mis en place, mais attention : le promoteur en choisira toujours la composition.
Réalisation du protocole et calendrier des visites	Description de la phase pratique avec le calendrier et le déroulement des visites qui vont de la phase de recherche des participants, premiers contacts suite à une annonce presse par exemple, ou voie d'affichage, et la visite dite d'inclusion jusqu'à la dernière visite pour les participants qui auront été inclus dans l'étude. Parmi l'exposé des visites, doit figurer celle d'une l'éventuelle sortie prématurée du participant avec les modalités (examens cliniques éventuels, etc.).
Collections d'échantillons biologiques, étude génétique	Elles sont décrites si elles existent et nécessitent des DICE spécifiques selon les cas. La demande spécifique de consentement est souvent intégrée au DICE principal lorsque collection ou génétique sont déterminées dans un protocole.

Vigilance de l'étude	Tous les aspects de sécurité, de la responsabilité du promoteur, des investigateurs, de la prise en charge et de la déclaration des effets indésirables (EI) et des effets indésirables graves (EIG). Ceux-ci doivent être transmis le plus rapidement possible à l'ANSM et aux CPP. On retrouve également ici l'éventuel comité de surveillance indépendant.
Recueil et traitement des données ☆	Selon quels paramètres, avec quel circuit avant la saisie informatique, selon quelles modalités de traitement, de vérification, de validation, quel type d'archivage.
Analyse statistique des données ☆	Voilà un point essentiel et pourtant difficile à aborder pour les non-spécialistes. La biostatistique est en effet assez floue pour l'ensemble des membres des collèges 1 et 2. Et pourtant, c'est le mode de calcul qui va déterminer le résultat de l'étude et c'est un élément tout à fait essentiel d'un point de vue scientifique. C'est pourquoi, au même titre que les représentants des usagers, un biostatisticien doit être obligatoirement présent pendant les séances CPP. Ici se trouve une grande disparité d'approche entre les CPP, certains biostatisticiens feront une évaluation de l'analyse statistique de tous les protocoles étudiés, d'autres ne feront que ceux qu'ils rapportent. Il arrive qu'il leur soit posé des questions pendant la séance, mais l'étude d'une analyse statistique demande tout de même d'en lire les modalités autrement qu'en pleine séance. Il est par ailleurs assez compliqué de réévaluer l'analyse statistique après des amendements qui pourraient influencer le résultat. Vous l'aurez compris, la biostatistique est importante à évaluer. Et pourtant, des CPP ne se formalisent pas trop sur la faible véracité scientifique d'une étude estimant qu'ils ne s'occupent que de la « protection de personnes ». Dommage ! D'abord parce que ce n'est pas l'esprit de la loi, ensuite par le fait qu'engager des participants dans une étude dont les résultats seront faussés, et donc inutiles, n'est pas éthique. La souplesse de certains CPP vient souvent d'un regard centré sur les aspects liés à la protection des participants et non à la véracité de l'étude. Ceci est très influencé par la personnalité des présidents de CPP : certains sont très conciliants et d'autres plus rigoureux d'un point de vue scientifique. Peut-on expliquer la biostatistique de façon simple ? Oui et non, l'INSERM lors d'une formation, et EURORDIS[25] (en ligne sur leur site internet, en anglais) ont abordé le sujet pour les associations avec le plus de simplicité possible, mais cela reste toutefois complexe dans un champ où quelques notions de mathématiques sont utiles afin de mieux appréhender le domaine.
La confidentialité ☆	Code, initiales, tout type d'anonymisation, secret professionnel, droit à l'image s'il y a lieu (à vérifier si des photographies ou vidéos sont prévues).
Les aspects réglementaires ☆	Sont listés ici tous les aspects réglementaires qui n'ont pas été définis plus avant dans le protocole comme, par exemple, l'assurance contractée.
Note bibliographique	Les références des publications qui ont servi à l'élaboration de la justification de l'essai.
Les CV des investigateurs	Parfois à l'intérieur du protocole, parfois remis de façon séparée, les CV permettent de vérifier si les investigateurs proposés sont opérationnels et compétents. Les investigateurs doivent obligatoirement être inscrits à l'ordre des médecins. Des attachés de recherche clinique (ARC) ou autres personnes qualifiées (psychologues par exemple) peuvent être sollicités sous la responsabilité de l'investigateur et du promoteur.

Lisez attentivement les protocoles dès qu'ils vous arrivent en français si vous n'êtes pas aguerri de la langue de Shakespeare. Cela vous permettra de balayer de façon plus détaillée les différents aspects d'un dossier, dont la trame est réglementée et en majorité identique d'un dossier à l'autre.

À PROPOS DES ÉTUDES DITES DE SOINS COURANTS

- Les dossiers comportent moins de précisions. En revanche le promoteur doit envoyer un document complet, daté et signé, permettant de s'assurer que le projet de recherche soumis au CPP soit bien considéré par le promoteur comme un soin courant.
- Il doit aussi faire parvenir la liste des centres d'investigation.
- Le promoteur n'a pas besoin de souscrire une assurance.
- Le recueil du consentement du participant n'est pas requis.

Vous devez donc vérifier soigneusement ce que sont des soins véritablement habituels, surtout si le risque est minime pour le participant : certains promoteurs, par facilité, peuvent avoir tendance à faire passer des recherches nouvelles pour des soins courants. Cela provoque souvent des débats dans les CPP et dépendra encore une fois de la « souplesse » du CPP.

LE DOCUMENT D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ, UN DOCUMENT CLÉ POUR L'USAGER

Historiquement et avant même le protocole, c'est le document à l'avant-poste de la démarche éthique de la recherche clinique. En effet, il répond au premier principe déterminé par le code de Nuremberg, mais également les déclarations et conventions.

1/ LES POINTS À VÉRIFIER

En voici la trame généralement rencontrée et les principaux points à vérifier par le RU. Pour la construire, nous nous sommes appuyés sur un document élaboré lors des Rencontres nationales de Pharmacologie de Giens en octobre 2008. Ces rencontres réunissent régulièrement toutes les parties prenantes de la recherche biomédicale, dont parfois des représentants des usagers. Elle a élaboré un texte de recommandations pour la rédaction du DICE.[26]

25. EURORDIS est une alliance non gouvernementale d'associations de malades, pilotée par les patients eux-mêmes. Elle fédère 614 associations de patients atteints de maladies rares dans 58 pays couvrant plus de 4 000 maladies.

26. http://www.ateliersdegiens.org/category/ateliers-2008/— Téléchargez l'article de l'atelier n°3

Il faut adapter les recommandations aux populations spécifiques de l'étude (patients jeunes, en phase terminale…)

Présentation générale	En première page : nom du promoteur, n° de version du DICE, titre complet de la recherche et son titre abrégé, numéro du promoteur, n° EudraCT ou ID RCB, coordonnées du promoteur, nom et coordonnées de l'investigateur-coordonnateur. Le logo des promoteurs doit rester discret et de préférence être en noir & blanc.
Lisibilité	En noir sur blanc, police de 11/12. Une seule information par phrase, la longueur des phrases ne devra pas excéder 30 mots, les parenthèses seront à éviter.
Sommaire et glossaire	Ne pas hésiter à les demander lorsque vous l'estimez nécessaire. Pour le glossaire, cela permet souvent d'emblée d'expliquer le titre de la première page généralement peu compréhensible.
Introduction	Doit d'emblée signaler qu'il est nécessaire de : - lire attentivement le document - poser des questions au médecin investigateur pour plus d'information ou comprendre des termes - prendre le temps de réfléchir[27], d'en discuter avec son médecin traitant, ses proches, - avoir la possibilité de poser des questions tout au long de l'étude, - s'il s'agit d'une recherche biomédicale et non d'un soin courant, qu'il faudra apposer sa signature et la date du consentement sur le document prévu à cet effet. - la participation est libre et volontaire, il est possible autant d'accepter que de refuser de participer, et de se retirer à tout moment sans avoir à se justifier, sans conséquence sur la suite de la prise en charge et avec l'explication de la suite de cette même prise en charge. - Si la personne ne souhaite pas participer après lecture du document, elle n'aura pas à se justifier et la qualité des soins dont elle bénéficie ne sera pas modifiée.
Les alternatives thérapeutiques	À définir et décrire dès le début du document, pour mettre en perspective le consentement éventuel. De même, les autres soins possibles après l'arrêt de la recherche sont importants.
Le cadre de l'étude	Description de la maladie ou autre, son impact, le pourquoi de la molécule, du dispositif médical étudié ou autre.
Les objectifs de la recherche	Séparant l'objectif principal et les objectifs secondaires. Attention ! Les objectifs sont rarement présentés avec un sous-titre spécifique et souvent noyés dans le cadre de l'étude. Vérifiez que l'objectif signalé dans le DICE correspond bien à celui du protocole. Faites bien spécifier l'objectif principal et les objectifs secondaires avec, si besoin, deux sous-titres.

Le déroulement de la recherche (qui peut aussi être titré "contraintes")	Il doit reprendre les descriptions du protocole et préciser tout le calendrier des visites, les examens et traitements, leur durée et leur type. Une présentation sous forme de tableau, des illustrations peuvent apporter bien des éclaircissements, en particulier pour les dispositifs médicaux, et elles figurent souvent dans le protocole, bien plus rarement dans le DICE.
La durée de participation à l'étude	Elle doit être proposée mais aussi la durée totale de l'étude, ne serait-ce que pour savoir quand paraîtront les résultats globaux.
Les bénéfices attendus	Rappeler l'objectif de la recherche, l'espérance d'améliorer les traitements, de faire avancer la recherche. Tout cela doit rester dans un sens général, la notion de bénéfice direct et indirect ayant disparu à juste titre. En effet, comment justifier par exemple d'un bénéfice éventuel avec une étude versus placebo ? Ne reste souvent mentionné que le fait que les participants bénéficieront d'un meilleur suivi. Certes, c'est globalement probable, du fait d'examens et de visites plus conséquents, mais à la condition que le participant ne perde pas de chance. Il faut rappeler que nous sommes dans le cadre de la recherche et non du soin ! Le meilleur cadre est celui qui reste général et sans fausse promesse.
Les contraintes éventuelles	Par exemple une contraception, l'interdiction de prendre certaines substances ou médicaments, de rester immobile en cas d'IRM, etc. Ne pas pouvoir participer à une autre étude pendant un temps qui est précisé (période d'exclusion) et qui peut faire l'objet d'un sous-titre spécifique (existence d'une période d'exclusion). Veillez à ce que les contraintes éventuelles soient adaptées à la population cible de l'étude, et que la communication soit adaptée : on ne demande pas un moyen spécifique de contraception à une population âgée de plus de 70 ans !
Risques prévisibles	tous les risques déjà repérés lors d'études précédentes ou par la pharmacovigilance. Attention ! Il est fréquent de trouver des listes de nombreux risques sans aucune hiérarchie. Il faut demander à ce qu'ils soient hiérarchisés par ordre de fréquence et de gravité. Des amendements au protocole sont proposés si de nouveaux risques sont découverts. **Les informations sur les effets indésirables** (EI)/effets indésirables graves (EIG) devront être présentées clairement et honnêtement en reprenant ceux qui informent réellement le sujet. Si besoin, la conduite à tenir en cas de survenue d'EI et les signes. En outre, et de manière réaliste et hiérarchisée, **les informations sur les risques associés aux examens et procédures de la recherche.** Si le médicament à l'étude est déjà sur le marché, une notice pharmaceutique existe et devra être ajoutée au DICE. À noter que le site medicament.gouv.fr peut dans ce contexte être signalé sur le DICE.
Les droits du participant	Ce sont les droits tels que définis par la loi et qui peuvent se présenter sous forme d'encart, comme celui de l'ANRS que nous reproduisons ci-dessous, ou reprendre les textes réglementaires. Certains doivent toutefois être précisés, comme les résultats globaux, et faire l'objet d'un sous-titre.

27. Le délai de réflexion est un élément important à inscrire dès l'introduction et doit exister, même si le document sera lu après une intervention d'urgence. Certains promoteurs proposent un délai spécifié, ce qui toutefois est rare.

La communication des résultats globaux	Les résultats ne sont quasiment jamais développés avec leurs modalités de recueil ! Par ailleurs, le promoteur indique très rarement comment consulter les résultats colligés. Pourtant c'est un droit légitime du participant que d'accéder aux résultats de l'étude. Demandez à ce que soient signalées la date approximative de leur publication, et les coordonnées de la personne habilitée à les transmettre. La loi et les décrets ont donné fonction à l'ANSM de mettre en ligne les résultats globaux sur son site internet, mais ce n'est toujours pas fonctionnel et clairement accessible au grand public au moment où est publié ce guide. Les promoteurs ont obligation de transmettre à l'ANSM les résultats globaux, négatifs ou positifs, de leur recherche un an après la dernière visite du dernier participant (R.1123-59 - R 1123-60 du Code de la Santé Public — CSP). Celle-ci doit normalement mettre en ligne les résultats sur son site internet. Ce sera également vrai pour l'Europe en 2016.
Aspects financiers — indemnisation (éventuelle)	Le document doit expliciter les frais éventuels du participant et leur remboursement par le promoteur. L'indemnisation pour la participation concerne les volontaires sains, toutes les études ne l'assurent pas. Vérifiez la mention de l'existence d'une assurance contractée par le promoteur. Les textes n'imposent pas une assurance française, mais un montant minimum des indemnités prévues en cas de problème[28] et des règles à respecter : la législation française. En cas de problème, les démarches sont plus complexes avec une assurance étrangère. L'affiliation à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime (ayant droit) doit figurer dans la notice et le formulaire de recueil de consentement : le promoteur doit notifier que l'affiliation est obligatoire.
La confidentialité et le traitement des données concernant le participant	Doivent être mentionnés : le type d'anonymisation, le rappel de la CNIL[29] et autres textes, par exemple : « Conformément aux dispositions de loi relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptible d'être utilisé dans le cadre de cette recherche et d'être traité. L'exercice de ce droit entraîne l'arrêt de la participation à l'essai. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L 1111-7 du Code de la Santé Publique. » [30]
Le consentement à signer par le médecin investigateur et le participant.	Généralement en annexe du document. Après le « je soussigné(e)… » habituel avec le titre de la recherche, le fait que l'information a été donnée également oralement, que le participant a pu obtenir les réponses à toutes les questions posées. Les points repris du document d'information sont listés. Quelques exemples : J'ai bien compris[31] les contraintes qui seront les miennes durant ma participation à la recherche et je les accepte. J'ai bien[32] été informé(e) que ma participation à la recherche durera X temps. J'ai pris connaissance des risques prévisibles et je suis conscient(e) que ma participation pourra être interrompue par le médecin investigateur en cas de nécessité et à tout moment. J'ai été informé(e) que pour toute anomalie détectée au cours de la recherche et concernant ma santé, j'en serais averti(e) via le médecin de mon choix. J'ai été avisé(e) qu'aucune indemnisation n'est prévue pour cette recherche autre que les remboursements des frais de transport. Et bien d'autres alinéas selon les protocoles.

LES DROITS DES USAGERS TELS QUE PRÉSENTÉS PAR L'ANRS

- prendre le temps de réfléchir avant de décider de participer à cet essai,
- quitter l'essai à tout moment, sans donner de raison, en le disant simplement à votre médecin investigateur,
- connaître les informations sur votre santé,
- être tenu informé en cas d'événement grave pendant l'essai,
- être informé de vos résultats et des résultats globaux de l'essai,
- vérifier et rectifier les données vous concernant,
- vous opposer à la transmission des données vous concernant,
- obtenir des dédommagements en cas de préjudice.

2/ LE CONSENTEMENT : QUELQUES RÈGLES PARTICULIÈRES

Concernant les soins courants, il s'agit d'une recherche de non-opposition et il n'est pas besoin de faire signer l'éventuel participant. L'information sera donc plus limitée et devra toutefois déterminer le but de l'étude. Mais attention ! La qualification des promoteurs est parfois de soin courant alors qu'elle est de recherche biomédicale. C'est ici que le CPP débat le plus souvent, car au-delà de l'étude en elle-même et des modalités simplifiées et moins coûteuses (pas d'assurance), c'est la nature de l'information à l'éventuel participant qui change radicalement !

Les collections d'échantillons biologiques sont parfois intégrées dans le DICE lorsqu'elles se déterminent à l'intérieur d'une recherche biomédicale, et parfois comme projet unique. Une information et une signature sont ici demandées. Il est signalé que les collections sont susceptibles de partir à l'étranger, là où la législation concernant la confidentialité est différente, et d'être commercialisées. À ce titre, le donneur est informé qu'il ne pourra pas se retourner vers le promoteur pour être rémunéré suite à ces échanges commerciaux. Quoi qu'il en soit, les échantillons étant anonymisés, il est normalement impossible de revenir vers le donneur.

Certains promoteurs, mais de moins en moins fort heureusement, demandent des paraphes pour vérifier que toute l'information a été remise et qu'aucune page n'a été oubliée par l'investigateur. C'est inutile ! Encore une fois, il faut revenir à la notion fondamentale de la participation à une recherche sur la personne humaine : elle est libre, elle ne lie pas le participant à une quelconque obligation de participation ou de maintien de sa participation. L'information qu'il reçoit ne se limite pas au DICE et fait l'objet d'une information orale et d'une information tout au long de la recherche.

28. Voir ce lien : http://www.oniam.fr/infos-et-documents/lois-et-reglements/les-differents-regimes-applicables/recherche-biomedicale/

Article R1121-7 CSP : Les contrats mentionnés à l'article R. 1121-5 ne peuvent pas stipuler des garanties d'un montant inférieur à : 1° 1 000 000 euros par victime ; 2° 6 000 000 euros par protocole de recherche ; 3° 10 000 000 euros pour l'ensemble des réclamations présentées pendant une année d'assurance au titre de plusieurs protocoles de recherche.

29. CNIL : commission nationale de l'informatique et des libertés

30. Il arrive fréquemment que les références d'article de loi alourdissent le DICE. Il n'est pas nécessaire de les signaler et il est possible d'ajouter : « vous conservez tous vos droits garantis par la loi » à partir du moment où un encart « droits » comme celui précisé de l'ANRS dans le présent guide est ajouté dans le DICE.

31. Ce terme « compris » est particulièrement fréquent et totalement inapproprié. On ne peut pas faire signer une telle certitude et il ne peut y avoir d'assurance, pour un participant, d'avoir tout compris ! Cela peut être remplacé par « j'ai lu », « j'ai pris connaissance »

32. Des termes comme « bien », « parfaitement », « satisfaisant » ne peuvent garantir quoi que ce soit et ce d'autant plus que les participants sont parfois en état de faiblesse et que nous ne savons pas comment sont recueillis les consentements.

UN EXEMPLE DE GLOSSAIRE NON EXHAUSTIF QU'ON AIMERAIT BIEN VOIR PLUS SOUVENT DANS UN DICE

À modifier en fonction de chaque essai selon ses spécificités.
(source : ANRS)

Biothèque : préparation et conservation d'une partie des prélèvements effectués sur les patients participant à l'essai (ex : sang, cellules…)

Donnée : information recueillie dans le cadre de l'essai.

Donnée anonymisée : le nom et le prénom sont associés à un code connu uniquement par le médecin et les personnes qui ont accès aux données médicales.

Droit d'accès : tout patient a le droit de voir les données le concernant.

Droit d'opposition : tout patient a le droit de s'opposer à la transmission de ses données par le médecin investigateur au promoteur. L'exercice de ce droit entraîne l'arrêt de la participation à l'essai.

Droit de rectification : tout patient peut demander à ce que les données soient corrigées en cas d'erreur.

Formulaire de consentement : document par lequel vous déclarez avoir pris connaissance des modalités de participation à un essai et donnez votre accord pour y participer.

Inclusion : moment où toutes les conditions sont réunies pour que vous participiez à l'essai.

Investigateur coordonnateur : médecin qui supervise la conduite de l'essai dans les différents centres participants.

Médecin investigateur de l'essai (ou investigateur) : médecin qui vous suit dans le cadre de l'essai. Il peut s'agir de votre médecin habituel ou d'un autre médecin impliqué dans l'essai.

Pharmacocinétique d'un médicament : devenir du médicament dans l'organisme.

Promoteur : responsable légal et financier de l'essai.

Sous-étude : étude réalisée uniquement chez une partie des patients participant à l'essai.

Tirage au sort (randomisation) : méthode permettant d'attribuer au hasard un des traitements de l'essai. C'est le meilleur moyen de pouvoir comparer les groupes de patients et donc les traitements/stratégies/approches.

Le DICE peut être lu par les proches : vérifiez qu'il explique en quoi consiste la maladie.

Lorsque l'on étudie un DICE, il faut penser à celles et ceux susceptibles de le lire et qui ne sont pas toujours aussi informés sur une maladie et ses traitements que l'éventuel participant qui en serait atteint. C'est pourquoi l'idée selon laquelle il ne serait pas nécessaire de décrire la maladie ou d'autres éléments du fait de la bonne connaissance du malade sur sa maladie et ses soins n'est pas appropriée.

Le RU doit être évidemment très attentif au DICE, mais aussi au protocole, résumé, document additionnel, afin qu'il n'y ait pas d'erreur entre DICE et protocole. Il doit aussi être attentif aux modalités de recueil du consentement éclairé comme le délai de réflexion.

LES CAS PARTICULIERS CONCERNANT LE CONSENTEMENT

Enfants, adolescents, personnes âgées :

Il est nécessaire d'adapter le DICE sur la forme et la lisibilité de façon à ce que les enfants, adolescents et personnes âgées puissent le lire et comprendre afin de signer le consentement de façon libre et éclairée. Les parents ne peuvent interférer sur une décision de refus d'un enfant, même s'ils doivent signer également un consentement qui leur est dédié. Pour les personnes âgées, il sera fait d'autant plus attention à la taille de police du DICE.

3/ COMPAREZ LE PROTOCOLE ET LE DICE

- **Sur l'objectif principal :** Le document d'information et de consentement éclairé (DICE) doit apporter de façon claire, avec de préférence en sous-titre spécifique, l'objectif principal. Un participant doit en effet savoir pourquoi il participe à l'étude et sur quelle partie cette étude sera principalement analysée.
- **Sur le calendrier prévu :** le DICE doit comporter au moins la durée de participation et la durée totale de la recherche de façon claire. La durée totale de la recherche est utile au participant pour connaître la période où il pourra recueillir les résultats globaux. Cette durée est donc à signaler avec la partie « résultats globaux » du DICE.
- **Sur la réalisation du protocole et le calendrier des visites.** Ce calendrier doit être précis et se retrouver sans erreur dans le DICE. Par ailleurs il existe souvent un tableau des visites dans le protocole que l'on ne retrouve pas dans le DICE alors qu'il est toujours pertinent.
- **Sur l'assurance :** avec les coordonnées de l'assureur.

PERSPECTIVES ET ENJEUX

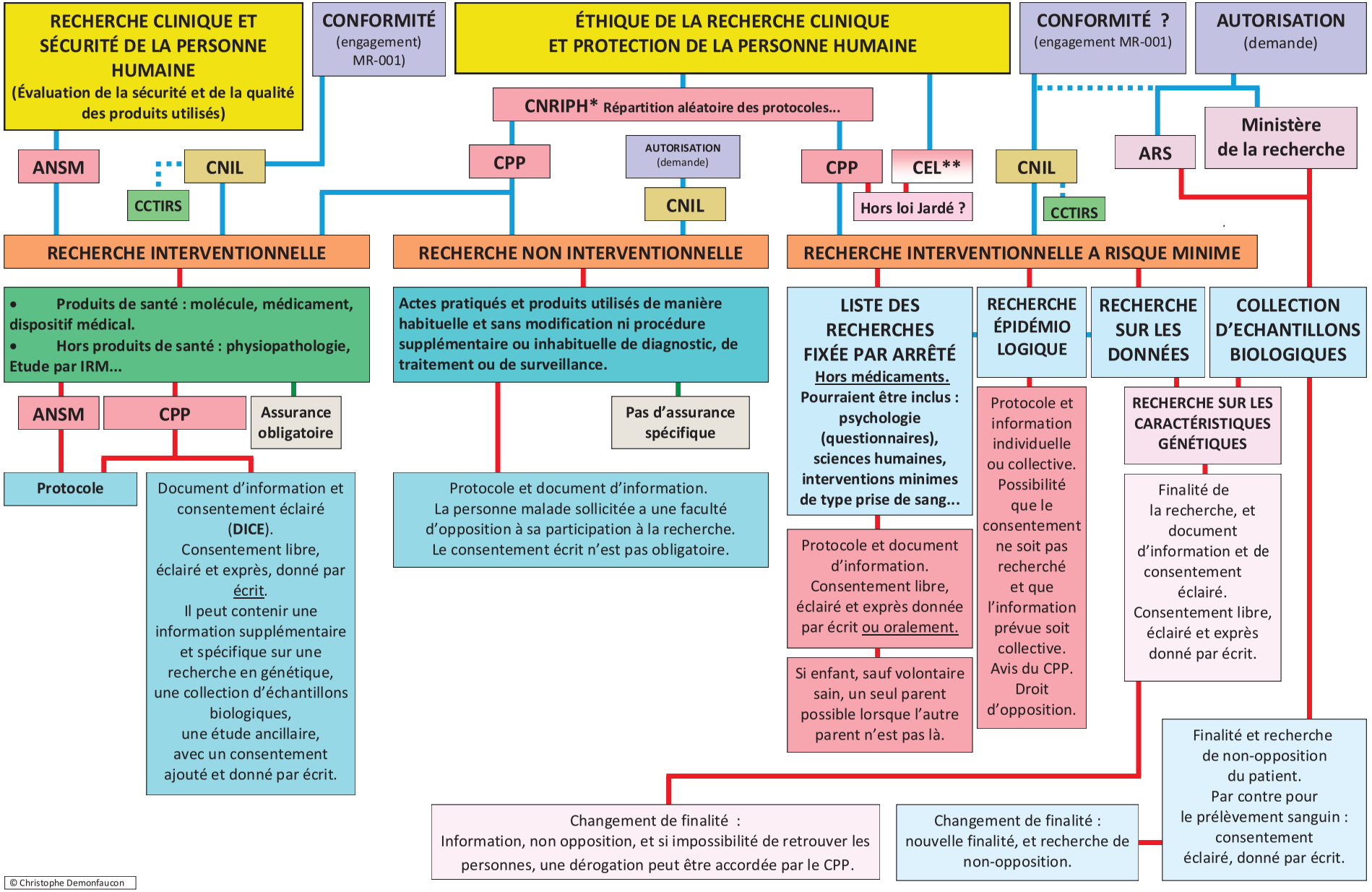
Aujourd'hui, une nouvelle réglementation européenne a été votée par le parlement européen en avril 2014 et va modifier la nature et l'exercice des CPP pour les études multicentriques européennes portant sur le médicament. Cette modification est également prévue dans la loi relative aux recherches impliquant la personne humaine, dite loi « Jardé. » Cette loi, votée en 2012, est toujours en attente de textes réglementaires pour être appliquée.

Les évolutions réglementaires européennes visent à centraliser et accélérer les démarches administratives des études cliniques multicentriques à visée européenne sur les molécules, ce qui aura nécessairement un impact sur le fonctionnement des comités d'éthique de la recherche dans chaque pays. Il faut veiller à ce que ces évolutions des CPP ne se fassent ni au détriment de la démarche éthique des comités ni à celui des patients et volontaires sains participant aux recherches sur la personne humaine.

Par ailleurs, la loi Jardé modifie les différentes catégories de recherche, que vous trouverez présentées synthétiquement ci-dessous. L'absence de décret d'application la rend pour l'instant inopérante.

TABLEAU LOI JARDÉ

RECHERCHE IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE - ÉVALUATION, AVIS, AUTORISATION, CONFORMITÉ



© Christophe Demonfaucon

*Commission Nationale des Recherches Impliquant la Personne Humaine
**Comité d'éthique local

Pour en savoir plus : consultez sur le site extranet du CISS le document intitulé « annexe au Guide CPP 2°14 »

Vous le trouverez dans la rubrique « Documentation » > Comité de protection des personnes

http://extranet.leciss.org/documentation/classement-th%C3%A9matique/comit%C3%A9s-de-protection-des-personnes

Il vous expliquera plus en détails :

1/Le fonctionnement des comités d'éthique de la recherche dans les autres pays européens

2/Les nouvelles catégories de recherche créées par la loi Jardé

3/Autres documents qui peuvent compléter, préciser ou actualiser le présent guide

POUR ALLER PLUS LOIN : QUELQUES LIENS UTILES

www.notre-recherche-clinique.fr

Ce site grand public est porté par le Centre National de Gestion des Essais des Produits de Santé. Ce groupement d'intérêt public réunit organismes publics et privés de la recherche, y compris les laboratoires pharmaceutiques.

Consultez son lexique, ainsi que les brochures généralistes informant les futurs participants aux recherches.

www.cncpp.fr

Le site de la Conférence Nationale des Comités de Protection des Personnes (CNCP), s'il est peu mis à jour, contient quelques documents intéressants, en particulier les actes de ses anciens colloques. Le CNCP est une association de loi 1901 regroupant plusieurs Comités de Protection des Personnes.

www.arcat-sante.org/publi/docs/participer_essai.pdf

« Participer à un essai thérapeutique », ARCAT, 2002 : un peu ancien, mais il peut être utile car écrit du point de vue de la personne potentiellement concernée.

www.arcat-sante.org/publi/docs/ARCAT_Biomedical_BAT_vf11.pdf

« La recherche biomédicale ou recherche sur la personne. Guide à l'usage des personnes concernées. » ARCAT, 2011 : très bien fait, plus court que le précédent outil, peut également aider, y compris des RU, à comprendre les enjeux car c'est très pédagogique.

www.anrs.fr/content/download/3153/17781/file/fiche%20typologieRechClin%20v4%20du%20%20090109.pdf

Des fiches très bien faites par l'ANRS sur les différents types de recherches.

www.ansm.sante.fr

L'agence de sécurité sanitaire qui avec les CPP autorise ou non le démarrage d'une recherche impliquant la personne humaine.

leCISS

Collectif Interassociatif Sur la Santé

Le CISS, Collectif Interassociatif Sur la Santé, regroupe 40 associations intervenant dans le champ de la santé à partir des approches complémentaires de personnes malades et handicapées, de personnes âgées et retraitées, de consommateurs et de familles.

Les associations membres sont au nombre de 40 :

ADMD (Association pour le droit de mourir dans la dignité) — **AFD** (Association française des Diabétiques) — **AFH** (Association française des Hémophiles) — **AFM** (Association française contre les Myopathies) — **AFPric** (Association française des Polyarthritiques) - **AFVS** (Association des familles victimes du saturnisme) — **AIDES** — **Alliance du Cœur** — **Alliance Maladies Rares** — **ANDAR** (Association nationale de défense contre l'arthrite rhumatoïde) — **APF** (Association des Paralysés de France) - **Autisme France** - **AVIAM** (Association d'aide aux victimes d'accidents médicaux) — **Épilepsie France** - **Familles Rurales** — **FFAAIR** (Fédération française des associations et amicales d'insuffisants respiratoires) — **FNAIR** (Fédération nationale des associations d'insuffisants rénaux) — **FNAPSY** (Fédération nationale des associations d'usagers en psychiatrie) — **FNAR** (Fédération nationale des associations de retraités et préretraités) — **FNATH** (Association des accidentés de la vie) — **France Alzheimer** — **France Parkinson** — **FSFC** (Fédération des stomisés de France) - **Générations Mouvement** — **La CSF** (Confédération syndicale des familles) — **Le LIEN** (Association de lutte, d'information et d'étude des infections nosocomiales) — **Ligue Contre le Cancer** — **Médecins du Monde** — **Renaloo** — **SOS Hépatites** — **Transhépate** — **UAFLMV** (Union des associations françaises de laryngectomisés et mutilés de la voix) — **UNAF** (Union nationale des associations familiales) - **UNAFAM** (Union nationale des amis et familles de malades psychiques et leurs associations) — **UNAFTC** (Union nationale des associations de familles de traumatisés crâniens et cérébro-lésés) — **UNAPEI** (Union nationale des associations de parents et amis de personnes handicapées) — **UNISEP** (Union pour la lutte contre la sclérose en plaques) — **UNRPA** (Union nationale des retraités et personnes âgées) — **Vaincre la Mucoviscidose** — **VMEH** (Visite des malades en établissements hospitaliers)

C'est la volonté de faire coïncider ces différentes approches qui a présidé à la création du CISS en 1996, pour lui permettre de devenir aujourd'hui un interlocuteur crédible représentant et défendant les intérêts communs à tous les usagers du système de santé au-delà de tout particularisme.

NOS PRINCIPAUX OBJECTIFS :

- **Informer** les usagers du système de santé sur leurs droits en matière de recours aux établissements et aux professionnels de santé ainsi qu'aux organismes de protection sociale (Assurance maladie et mutuelles ou assurances complémentaires).
- **Former** des représentants d'usagers afin de les aider à jouer un rôle actif dans les instances où ils siègent, en rendant leur présence à la fois reconnue et pertinente.
- **Observer** en continu les transformations du système de santé, analyser les points posant problème et définir des stratégies communes pour obtenir des améliorations dans l'accueil et la prise en charge des personnes, et ce, quelle que soit la structure.
- **Communiquer** nos constats et nos revendications pour conforter le CISS en tant qu'interlocuteur privilégié et représentatif des usagers du système de santé, afin de toujours porter avec plus de force la défense d'une prise en charge optimale de ces derniers.

Des collectifs existent aussi en région :

CISS-Alsace • CISS-Aquitaine • CISS-Auvergne • CISS-Basse-Normandie • CISS-Bourgogne • CISS-Bretagne • CISS-Délégation région Centre • CISS-Champagne-Ardenne • CISS-Corse • CISS-Franche-Comté • CISS-Guadeloupe • CISS-Haute-Normandie • CISS-Ile-de-France • CISS-Délégation Languedoc-Roussillon • CISS-Limousin • CISS-Lorraine • CISS-Martinique • CISS-Midi-Pyrénées • CISS-Nord-Pas-de-Calais • CISS-Océan Indien • CISS-Pays-de-la-Loire • CISS-Picardie • CISS-Poitou-Charentes • CISS-Provence-Alpes-Côte d'Azur • CISS-Rhône-Alpes •

Coordonnées sur : **www.leciss.org/les-ciss-en-regions**

eden-studio.com
HG-2013-009-E1-14