



PANDÉMIES, ÉTHIQUE, SOCIÉTÉ

L'utilité d'un CPP national transitoire de la recherche sur le virus A/H1N1v

Dr Marc Guerrier

Espace éthique / AP-HP, Département de recherche en éthique Université Paris-Sud 11

Jeudi 25 juin 2009

Ce document a été rédigé dans le contexte des contributions de l'Espace éthique / AP-HP en tant que Centre collaborateur pour l'éthique de l'OMS, ainsi que de l'animation du module éthique du projet de recherche FluCo dans ses phases préliminaires. Cette version initiale ne reflète que la position de son auteur.

Contexte : l'urgence de la recherche

Les évolutions épidémiologiques du virus A/H1N1v imposent pour des raisons évidentes une très grande réactivité de l'ensemble des dispositifs qui peuvent conduire à une meilleure connaissance du virus et des conséquences de l'infection. Les projets de recherches scientifiques, cliniques et épidémiologiques sur ce virus seront utiles à condition que leurs résultats soient mis à disposition des acteurs médicaux, de santé publique, et de la population générale... à temps. Le savoir objectif accumulé en amont d'une possible vague sévère de grippe permettra évidemment d'informer utilement les stratégies de réponses. Caractériser spécifiquement nos responsabilités dans la recherche médicale sur le virus A/H1N1v est nécessaire. La question de l'encadrement juridique et éthique de la recherche constitue une partie importante d'une telle caractérisation.

Après un rappel général sur les conditions d'examen des protocoles de recherche en France, je formulerai quatre considérations spécifiques à une épidémie de grippe atypique fondant une proposition : constituer un CPP national transitoire « pandémie grippale » unique.

L'encadrement de la recherche biomédicale : l'examen des protocoles de recherche

Bon nombre des projets de recherche sur le virus A/H1N1v relèvent, ou relèveront, de la recherche sur l'être humain, ou, pour reprendre la terminologie juridique de la « recherche biomédicale », encadrée en France par les dispositions du Titre II, Livre II de la première partie du Code de la Santé Publique. Cette législation est en plein accord avec les principes éthiques de la recherche tels qu'énoncés, en particulier, dans la Déclaration d'Helsinki (2008). Ces principes ont été repris à des fins d'harmonisation communautaire par la Directive Européenne 2001/20/EC pour ce qui concerne les essais médicamenteux. Parmi les règles fondamentales, figure l'impératif selon lequel les projets

de recherche sur l'être humain, rédigés sous la forme d'un protocole, fassent l'objet d'un examen par un comité indépendant. L'article 15 de la Déclaration d'Helsinki précise : « 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. [...] ». L'article 6.3 de la Directive 2001/20/EC stipule notamment que le comité doit examiner la pertinence de la recherche conduite et la balance bénéfice-risque.

De tels comités sont institués en France depuis 1994, et portent le nom de Comités de Protection des Personnes (CPP) depuis 2004. Leur compétence est régionale : « Le ministre chargé de la santé agréé au niveau régional ou interrégional pour une durée déterminée un ou, selon les besoins, plusieurs comités de protection des personnes et détermine leur compétence territoriale.¹ » ; « Avant de réaliser une recherche biomédicale sur l'être humain, le promoteur est tenu d'en soumettre le projet à l'avis de l'un des comités de protection des personnes compétents pour le lieu où l'investigateur ou, le cas échéant, l'investigateur coordonnateur, exerce son activité [...] »² La loi assure le principe d'indépendance du fonctionnement : « [...] Ne peuvent valablement participer à une délibération les personnes qui ne sont pas indépendantes du promoteur et de l'investigateur de la recherche examinée.³ » Elle fixe les missions des CPP dans l'horizon des repères d'éthique de la recherche énoncés dans les textes internationaux et européens, en indiquant que l'évaluation de la validité d'une recherche repose notamment sur l'examen de⁴ :

- 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 oeuvre ;
- la qualification du ou des investigateurs ;
- les montants et les modalités d'indemnisation des participants ;
- les modalités de recrutement des participants.

Quatre considérations relatives à la recherche biomédicale sur le virus A/H1N1v

Première considération : il faut affirmer et réaffirmer qu'une situation d'épidémie importante ou de pandémie, fût-elle sévère, ne doit pas remettre en question le principe selon lequel, dans la recherche, l'intérêt de la personne prime sur celui de la science ou de la société⁵. Il s'agit au contraire de s'attacher aux méthodes pour lesquelles un accroissement du souci porté à la protection de

¹ Art. L1123-1 CSP

² Art. L1123-6 CSP

³ Art. L1123-3 CSP

⁴ Art. L1123-7 CSP

⁵ Ce principe fondamental figure notamment : dans la Déclaration Universelle sur le Bioéthique et les Droits de l'Homme de l'UNESCO (Art. 3) ; dans la Déclaration d'Helsinki (Art. 6) ; dans la loi Française (Art. L1121-2 CSP) ; ou encore dans la Directive 2001/20/EC (Art. 4i et 4h, pour les mineurs et personnes sous tutelle).

l'intérêt de la personne qui se prête à la recherche sert directement à la fois la science et la société. Refuser le piège de la mise en opposition de l'intérêt individuel et de l'intérêt collectif, c'est s'attacher à garder intacts l'ensemble des standards éthiques pour la recherche énoncés et promus depuis 40 ans. Cela conduit à affirmer que la conduite de la recherche dans le contexte d'une possible pandémie de grippe A/H1N1v doit se faire sans aucune altération des références éthiques identifiées comme importantes. L'examen par un comité indépendant ne saurait évidemment être levé, ni les critères de jugements de validité d'un protocole modifiés. En bref, rien dans l'urgence de santé publique que représente la menace d'une épidémie étendue, peut-être sévère, ne remet en question, sur le fond, la pertinence de l'encadrement législatif de la recherche que nous avons mis en place depuis 1994.

La seconde considération, complémentaire de la première, concerne les spécificités de l'examen préliminaire par un comité d'éthique de la recherche ou un CPP des protocoles relatifs à l'épidémie de grippe A/H1N1v dans le cadre de la préparation (actuellement) ou la lutte (possiblement dans les semaines ou les mois à venir). Premièrement, la question de la pertinence scientifique requiert que le comité ait une compétence particulière à la fois dans le domaine de la virologie, de l'immunologie, de l'infectiologie. Il s'agit également d'avoir une vue d'ensemble sur les enjeux de santé publique, et les compétences méthodologiques permettant de poser les pré-requis de l'examen d'une validité sur le plan de la protection des personnes et de la balance bénéfice-risque. Deuxièmement, la réflexion éthique sur la recherche dans le contexte d'une épidémie de grippe A/H1N1v doit se faire dans le contexte des considérations éthiques relatives à la réponse de santé publique au sens large. En effet, la pratique de la recherche biomédicale pendant une pandémie fait partie intégrante de la manière dont nous y répondons. Des phénomènes de dialogue et d'échange en temps réel se produisent entre le domaine de la recherche et le reste des domaines médicaux et sociaux investis dans la lutte contre la maladie. Il serait donc important qu'un comité examinant un protocole de recherche sur le virus A/H1N1v possède une expertise sur les enjeux éthique de santé publique (et non uniquement sur la santé publique en termes techniques), et sur ceux que soulèvent spécifiquement les épidémies étendues. Une troisième spécificité tient à la relation étroite qu'entretiennent, dans le contexte épidémiologique du virus A/H1N1v, la recherche médicale en tant que mécanisme de production de connaissances et la santé publique en particulier dans sa dimension de surveillance épidémiologique. Pouvoir comprendre et analyser l'articulation et les zones de recouvrement de ces deux termes s'avère important dans l'examen des protocoles de recherche « d'urgence de santé publique », avec participation d'individus. C'est pourquoi le contexte actuel permet de penser qu'une interprétation ciblée est nécessaire, au sujet de « [...] la diversité des compétences dans le domaine biomédical et à l'égard des questions éthiques, sociales, psychologiques et juridiques [...] » dans l'examen en comité d'un protocole de recherche biomédicale sur le virus A/H1N1v.

La troisième considération relève d'un constat évident : le fonctionnement de l'encadrement de l'éthique de la recherche, s'il est extrêmement efficace en France, risque de ne pas posséder le degré d'efficacité ou de réactivité imposée par le rythme épidémiologique – le virus étant déjà en circulation, avec un degré d'activité en été qui n'était du reste pas complètement attendu. Les chercheurs, désireux à juste titre de ne pas voir la mise en œuvre de leurs protocoles retardés, risquent d'adapter les pratiques de saisine des instances à la réactivité attendue, et de se tourner vers un comité donné plutôt qu'un autre (les choix sont toujours possibles, la compétence géographique pouvant induire des adaptations de la part des promoteurs). Il est finalement toujours possible que, même avec les meilleurs efforts, la construction de nos mécanismes sur la forme ne

⁶ Art. L1123-3 CSP

permette pas de tenir un rythme d'examen pertinent et approfondi à la hauteur de ce qui serait préférable, conduisant à des retards dans l'acquisition de connaissances importantes.

La quatrième et dernière considération ne relève pas de l'examen éthique des protocoles de recherche clinique, mais de l'importance fondamentale de posséder une plate-forme centralisée informée en temps réel des recherches en projet, en cours, ou abouties sur le virus A/H1N1v en France. Une telle plateforme de circulation de l'information constituerait un lieu de relai utile aux interlocuteurs de la communauté des chercheurs de tous horizons, au niveau national. Il représenterait également un point d'information tout à fait pertinent pour les interlocuteurs internationaux et des agences multilatérales impliquées au premier chef dans la réponse mondiale qu'impose une pandémie, à commencer par l'Organisation Mondiale de la Santé.

Proposition pour l'institution un CPP national transitoire pour la recherche sur le virus A/H1N1v

Ces considérations permettent de suggérer que la configuration « mécanique » du système régional des CPP ayant d'une part une certaine homogénéité et des compétences généralistes, et d'autre part une charge de travail importante dans un circuit administratif ordinairement assez encombré, n'est pas la meilleure possible dans le contexte de l'épidémie de grippe A/H1N1v.

Le devoir de rester attaché à l'ensemble de nos principes éthique de la recherche ne nous exonère pas du devoir d'efficacité de l'examen éthique des protocoles de recherche dans le cadre d'une urgence de santé publique.

Un CPP national transitoire, spécifiquement constitué pour les recherches biomédicales sur la grippe A/H1N1v, pourrait être mis en place. Cette instance serait un CPP à proprement parler avec les mêmes missions, les mêmes références, et les mêmes critères de jugement que ses homologues. Toutefois, certains points lui permettraient de répondre aux exigences de santé publiques que crée l'épidémie actuelle de grippe :

- a) Sa composition et sa spécificité. En accord avec les dispositions de la loi, la composition pourrait être adaptée en sorte de lui conférer un haut degré de compétence et la puissance requise pour l'analyse rapide et pertinente des enjeux éthiques, de protection de la personne et de santé publique pour ce qui concerne spécifiquement le virus A/H1N1v. Ce CPP spécifique ne traiterait que les protocoles de recherches biomédicales concernant le nouveau variant de la grippe et l'épidémie associée.
- b) Sa disponibilité et sa réactivité dans l'examen des protocoles de recherche. Il conviendrait de créer les conditions logistiques (notamment de secrétariat, de capacité de contacts, de réunion et de téléconférences par exemple) et humaines permettant un traitement attentif mais très rapide des protocoles soumis. Ce processus d'examen initial, de dialogue avec le promoteur ou l'investigateur principal, de lecture de versions éventuellement amendées, ferait l'objet d'un suivi en temps réel, réduisant à quelques jours les processus habituellement conduits en plusieurs semaines ou mois.
- c) Sa faculté à faciliter le traitement administratif par d'autres instances impliquées dans les autorisations de pratiquer la recherche. Pour l'occasion, ce CPP national transitoire pour la recherche sur le virus A/H1N1v pourrait être renforcé par des interlocuteurs en position d'aider les promoteurs et investigateurs dans l'ensemble du traitement des dossiers. Cet appui administratif aurait pour but d'éviter que le processus ne « bloque » à l'une de ces étapes, et que l'ensemble soit traité effectivement comme une urgence. Il serait en effet peu efficace de créer les conditions d'une très forte réactivité de l'instance CPP si le reste des

- mécanismes n'est pas mobilisé. Le président du CPP national transitoire devrait être un interlocuteur efficace et crédible auprès des responsables des autres instances concernées.
- d) Son implication dans le suivi des protocoles. Ce CPP national transitoire pour la recherche sur le virus A/H1N1v devrait pouvoir suivre en temps réel les protocoles pendant leur déroulement, et rester un interlocuteur ouvert et efficace pour les équipes d'investigations et d'analyses. Il pourrait de ce fait constituer un capital d'expérience utile sur les enjeux spécifiques de la recherche sur la grippe A/H1N1v. Un tel suivi s'appuie de façon générique sur la loi, et de façon spécifique sur les compétences du CPP national transitoire.
 - e) Sa position de médiation ou d'interface avec les agences de santé publique. Le CPP national transitoire pour la recherche sur le virus A/H1N1v pourrait être renforcé par des interlocuteurs ayant une position pour faciliter le dialogue entre les actions de recherche et de santé publique, en créant les synergies intéressantes, dans le respect de l'indépendance de la recherche.
 - f) Sa position de « répertoire » des recherches en cours. Le caractère unique du CPP national transitoire pour la recherche sur le virus A/H1N1v le mettrait en position de détenteur transparent de la liste des recherches en projet, en cours ou déjà terminées. Il conviendrait donc de doter ce CPP transitoire des moyens de communication adéquat, éventuellement d'un site internet, où pourraient figurer les informations sur la recherche concernant l'épidémie à nouveau variant.
 - g) Enfin, son caractère transitoire. Une telle structure n'aurait vocation à fonctionner que pendant l'épisode d'épidémie ou de pandémie de grippe A/H1N1v, de façon spécifique. Cette expérience pourrait constituer un capital intéressant de réflexion sur l'éthique de la recherche au cours des urgences de santé publique.

Conclusion

La circulation mondiale du virus A/H1N1v, et les incertitudes que inhérentes à cette épidémie, constitue l'occasion d'une réflexion sur notre (impressionnante) capacité à générer de la connaissance dans le domaine médical, mais aussi sur notre faculté à adapter les modalités de production de ce savoir en fonction des circonstances. Sur le plan de l'encadrement éthique de la recherche au niveau des principes, les grands textes de référence et notre loi nationale qui n'ont pas été rédigés dans la perspective d'une menace épidémique mondiale, ne semblent pas devoir être remis en question. Nous pouvons souhaiter que les menaces épidémiques ne prennent pas une ampleur suscitant la tentation de les mettre en cause. Sur le plan du fonctionnement, les mécanismes par lesquels le respect de ces principes est assuré méritent un examen particulier dans le contexte d'une épidémie potentiellement sévère. C'est l'objet de la présente proposition.

Enfin, ce que nous appelons « connaissance médicale utile » au regard d'une épidémie telle que celle que cause actuellement le virus A/H1N1v ne se laisse pas contenir dans le seul domaine disciplinaire médical et biologique. Une épidémie est un phénomène dynamique complexe impliquant un agent pathogène et des populations, ces dernières ayant une influence considérable, voire déterminante, sur l'évolution de cette rencontre. C'est pourquoi les disciplines des sciences humaines et sociales. C'est dans le contexte d'une production de connaissance décloisonnée, où les disciplines s'informent mutuellement, que nous progresserons dans l'appréhension du phénomène épidémique dans sa réalité, et partant, dans nos capacités à résister plus solidement.