

Paris, le 04 janvier 2002

---

**Avis de la Défenseure des enfants portant proposition conjointe avec le Médiateur de la République relative à la révision des conditions de protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales**

---

A l'occasion de la signature de la Convention organisant les relations entre le Médiateur de la République et le Défenseur des Enfants, conformément à la volonté du législateur, le 3 juillet 2001, il a été convenu entre les deux institutions qu'elles puissent mettre en oeuvre des propositions de réforme communes. C'est dans ce cadre que s'inscrit la proposition ci-dessous visant à améliorer la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales, et particulièrement celle des enfants.

*Cadre actuel*

La loi 88-1188, du 20 décembre 1988, dite " loi Huriet-Sérusclat ", a représenté une avancée incontestable pour la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales. Elle a instauré le cadre qui faisait cruellement défaut pour la recherche biomédicale, en mettant, en particulier, en avant la notion essentielle de " consentement libre, éclairé et exprès " de l'intéressé. Elle a mis en place des Comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB), chargés d'émettre des avis préalables sur les protocoles dont ils sont saisis par les promoteurs des expérimentations. Elle a inspiré de nombreux textes dans d'autres pays, en particulier en Europe.

Le législateur, dès la rédaction de la loi, avait envisagé que sa mise en application puisse faire surgir des difficultés imprévisibles sur lesquelles il serait opportun de revenir après quelques années. Ces difficultés sont logiquement apparues. Plusieurs d'entre elles ont été prises en compte par certaines législations, plus récentes, d'autres pays européens, par des résolutions du Conseil de l'Union Européenne ou par des directives du Parlement Européen. Plusieurs ont été signalées dans le rapport d'information fait au nom de la Commission des Affaires Sociales du Sénat, par Monsieur Claude Huriet, alors sénateur, le 5 avril 2001.

Il faut noter que la Cour de Cassation, en particulier à partir de l'arrêt Hedreul (25/02/1997), a précisé les modalités d'exécution du devoir d'information du médecin vis-à-vis de son patient.

La révision prochaine des lois dites de bioéthique est l'occasion d'apporter à la loi 88-1188 les compléments qui permettront à la France de revenir au meilleur niveau de protection des personnes, en particulier des enfants, tout en permettant à la recherche de progresser, en particulier pour les maladies qui touchent un nombre limité de personnes (ou "orphelines").

Saisine du Médiateur de la République et de la Défenseure des Enfants par des personnes s'étant prêtées à des recherches biomédicales

Deux catégories de personnes présentent une vulnérabilité juridique inhérente à leur situation : les mineurs et les majeurs incapables. Il serait donc opportun (et conforme aux directives européennes) d'avoir un chapitre de loi spécifique à ces deux catégories de patients.

Le Médiateur de la République et la Défenseure des Enfants ont été saisis dans les dernières années par plusieurs personnes, sur divers aspects. Dans un cas, le dysfonctionnement avancé par le requérant concernait les conditions de prise en charge financière d'examens médicaux reliés à un essai thérapeutique. Dans plusieurs cas, il s'est agi des conditions dans lesquelles a été obtenu le consentement ; de la nature de l'information préalable, en particulier à destination des enfants ; des difficultés à se retirer d'un essai ; des difficultés à obtenir du CCPPRB des informations sur le suivi des essais.

Cela a conduit, en particulier les services de la Défenseure des Enfants, à mener, dans le courant de l'année 2001, des investigations tant auprès de services hospitaliers que de recherche, de sociétés savantes, de CCPPRB, de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, d'associations de malades, en France et en Europe.

Les consultations menées conduisent les deux institutions à préconiser des réformes dans trois domaines principaux dans lesquels elles estiment être valablement fondées à intervenir :

- Celui de l'information préalable et du recueil du consentement.
- Celui de l'implication financière des essais.
- Celui du fonctionnement des CCPPRB.

Il est légitime d'avoir un débat sur le caractère éthique, ou non, d'inclure des enfants ou des majeurs incapables atteints de maladies graves dans des protocoles d'essais thérapeutiques. Les avis recueillis montrent que la communauté scientifique et médicale n'est pas unanime sur cette question, même si la majorité y est nettement favorable, certains médecins affirmant même, pour les enfants, que c'est la seule position réellement éthique, la difficulté essentielle pour le clinicien étant de se situer à la fois dans la recherche et dans les soins.

En tout état de cause, il faut rappeler que les intérêts du patient doivent toujours primer ceux de la science et de la société, s'il y a conflit.

Améliorer l'information préalable et les conditions de recueil du consentement libre, éclairé et exprès.

1/ Il apparaît indispensable de confirmer les définitions des phases d'essais des médicaments chez l'être humain, et en particulier de préciser ce qu'il en est en pédiatrie. Cette définition n'est inscrite ni dans la loi Huriet ni dans son décret d'application. On retrouve la distinction entre phases I, II, III et IV dans le Guide " Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale " (BO 91/13bis), mais nous avons constaté lors de nos entretiens une grande confusion de nos interlocuteurs, utilisant indifféremment les concepts de phase I ou de phase I/II. Cette confusion n'est pas anodine car les essais de phase I ont pour objectif d'évaluer la tolérance de nouveaux agents souvent fortement toxiques que l'on administre pour la première fois à l'Homme ou afin de réaliser les premières études de pharmacocinétique. Cette dernière question est évidemment fondamentale pour l'enfant compte tenu de sa physiologie différente de celle de l'adulte.

2/ Il conviendrait de clarifier la notion de Bénéfice Direct ou Bénéfice Indirect, en particulier pour l'enfant et pour l'incapable majeur.

3/ Il apparaît nécessaire que le promoteur présente au CCPPRB le document qui servira à recueillir le consentement libre, éclairé et exprès des intéressés. Il faut s'assurer que ce document mentionnera bien l'attestation d'assurance et la date d'accord du CCPPRB.

4/ Il apparaît nécessaire de traduire le terme " essai randomisé " par une formule compréhensible en français de tous les jours, telle que " tirage au sort ". On ne peut accepter que soit cachée la réalité derrière une absence de traduction d'un terme anglo-saxon. C'est le prix d'un consentement réellement éclairé. A ce sujet, il serait opportun de rappeler l'interdiction, pour les mineurs ou les majeurs incapables, d'avoir, en cas de protocole à deux bras, un bras avec placebo. L'un des deux bras doit toujours être le meilleur traitement connu à ce jour pour ce type d'affection.

5/ Il conviendrait que le promoteur rédige des documents adaptés aux pathologies et aux capacités de compréhension des patients et de leurs représentants légaux, notamment lorsque des mineurs ou majeurs incapables sont inclus dans des essais. Cela s'est déjà fait dans de nombreuses pathologies et les promoteurs sont arrivés de façon tout à fait pertinente à créer des outils de communication adaptés à plusieurs âges et niveaux de compréhension. Cette obligation peut donc s'imposer à tous, les documents devant être soumis préalablement au CCPPRB.

6/ Il conviendrait que le promoteur présente au CCPPRB, à l'intérieur du document qui sera remis aux parents, ou au représentant légal du majeur incapable, une partie indiquant ce qui adviendra lorsque ceux-ci refusent que leur enfant soit inscrit dans un protocole.

7/ Il conviendrait que le promoteur s'engage à faire traduire les documents dans la langue du malade lorsque ce dernier n'est pas francophone ou ne maîtrise pas la lecture du français.

8/ Il apparaît nécessaire de préciser les conditions dans lesquelles un des parents ou l'enfant peut accepter ou refuser son inscription dans un essai. Il faut en particulier spécifier ce qu'il en est en cas de conflit entre les parents, d'impossibilité de recueillir l'avis d'un des deux parents ou de conflit entre les parents et l'enfant. Dès que l'enfant dispose de la capacité de discernement, c'est son opinion qui devrait l'emporter en cas de divergences. Il appartiendrait au Juge des Enfants, en cas de conflit persistant de déterminer cette capacité de discernement. Cette solution nous paraît préférable à celle d'un âge fixe (au dessus de 13 ans par exemple). Bien entendu, cela ne concerne pas les situations d'urgence où la décision est prise immédiatement par l'équipe médicale puis confrontée ultérieurement avec les parents ou éventuellement l'enfant.

9/ Mutatis mutandis, cette même règle devrait s'appliquer aux majeurs incapables.

10/ Il serait souhaitable de proposer aux personnes incluses dans l'essai (ou à leurs ayants droit en cas de décès) de recevoir, si elles le souhaitent ultérieurement, les conclusions générales qui auront été tirées par le promoteur à la fin de l'essai.

#### Clarifier les conditions financières des essais

Il faudrait s'assurer que l'ensemble des dépenses spécifiques à l'essai seront couvertes soit par la Caisse Primaire d'Assurance Maladie, soit par le promoteur, soit par les deux instances.

#### Améliorer le fonctionnement des CCPPRB

1/ Il conviendrait d'introduire une obligation de suivi entre le promoteur et le CCPPRB avec un retour d'informations vers le CCPPRB à la fin du protocole, avec les conclusions qui en ont été tirées. Cela seul permettra un retour vers les patients qui ont été participants au protocole.

2/ Il faudrait introduire une obligation pour le promoteur de motiver les éventuels amendements au protocole et une obligation de suivi de ces amendements devant le CCPPRB analogue à celle des protocoles initiaux, pour les mêmes raisons.

3/ Pour tous les protocoles pouvant inclure des mineurs, le CCPPRB devrait se doter de compétences en pédiatrie ou recueillir un avis extérieur pédiatrique, indépendant du promoteur.

4/ L'inclusion de majeurs incapables n'étant acceptable que pour des essais précisément liés à une pathologie en cause dans leur incapacité, la recherche d'un avis compétent sur cette pathologie devrait être mise en œuvre de façon analogue par le CCPPRB.

5/ A défaut d'introduire dans la composition des CCPPRB des représentants d'associations de malades, il conviendrait que tout protocole présenté au CCPPRB ait été soumis pour avis consultatif, et préalable à la réunion, à une association de patients concernés par cette affection. Ces associations sont tenues au secret sur les informations portées à leur connaissance tant que les résultats n'ont pas été rendus publics. Une liste pourrait en être établie au niveau de chaque DRASS.

La prise en compte de ces propositions, à l'occasion de la révision de la loi de bioéthique, améliorerait notablement le respect des droits des malades et notamment des plus faibles d'entre eux, les enfants et les incapables majeurs.

La Défenseure des enfants,

Claire BRISSET

Le Médiateur de la République,

Bernard STASI