

INCLUSION D'ENFANTS HORS PROTOCOLE DANS UN ESSAI CLINIQUE

La décision de classement sans suite d'une affaire relative à deux recherches cliniques a fait l'objet d'un large écho (APMnews 19/11/2020). Cette décision du parquet écarte donc toute enquête ou instruction sur des faits qui nous semblent mériter quelques éclaircissements.

Les motifs de la décision, relatifs à la première des deux études, sont exprimés ainsi : « *En effet, en premier lieu, si l'équipe E présente dans les résultats préliminaires de son essai clinique n° x, des résultats pour deux enfants âgés de dix ans, alors que le protocole d'étude autorisé par l'ANSM et validé par le comité de protection des personnes d'Ile de France exclut les enfants de moins de douze ans. Il apparaît que ces enfants font partie du groupe témoin qui n'a pas reçu le traitement par le médicament Y et n'ont donc pas été exposés à un éventuel risque d'effets secondaires associés à la prise de ce médicament.* »

S'agit-il d'une énorme maladresse rédactionnelle ? Des enfants auraient donc été inclus dans une recherche impliquant la personne humaine, alors qu'ils ne répondaient pas aux critères d'inclusion du protocole. Puisqu'il apparaît que cette recherche a été autorisée par l'ANSM, c'est donc une recherche de catégorie 1, dite interventionnelle, car elle comporte des interventions qui ne font pas partie des soins courants. Il existe des recherches interventionnelles de catégorie 2 qui sont susceptibles d'entraîner des risques et contraintes minimales et ne nécessitent pas l'autorisation de l'ANSM pour débiter. Concrètement ces enfants de 10 ans, chez lesquels toute recherche interventionnelle est, par principe, interdite (L1121-7 CSP), ont donc été soumis à une recherche comportant des interventions qui n'étaient pas à risques et contraintes minimales. Cette recherche a été autorisée par l'ANSM et a obtenu un avis favorable d'un comité de protection des personnes (CPP) pour des enfants à partir de 12 ans.

Les CPP veillent au respect des principes édictés dans les lois de bioéthique relatives aux recherches impliquant la personne humaine (L1121-1 et sv. CSP), et s'attachent à protéger chaque individu, en particulier les personnes vulnérables. Ne connaissant, ni le protocole de cette recherche, ni les documents destinés aux patients, ni le déroulement de la recherche, nous nous sommes seulement penchés sur cette curieuse phrase exposant les motifs de la décision.

Les CPP sont particulièrement soucieux de l'impact que peut avoir une telle affirmation contenue dans ces motifs et laissée sans suite, tant sur l'éthique de la recherche clinique française, que sur la protection des personnes qui s'y prêtent. La situation exposée est d'autant plus grave qu'il s'agit de mineurs et donc de personnes vulnérables. Il n'est pas acceptable de laisser croire qu'un promoteur, un investigateur puisse, de la sorte, dévier à l'application d'un protocole dûment autorisé dans des conditions définies de réalisation, en l'espèce pour des enfants à partir de 12 ans.

La simple lecture de ces quelques phrases soulève plusieurs interrogations légitimes, auxquelles une réponse doit rapidement être apportée par les autorités compétentes :

- Peut-on affirmer que ces deux enfants n'ont pas été exposés à des risques ? Au delà de l'administration d'un médicament expérimental, quels étaient les risques liés aux interventions de recueil des critères de jugement de l'effet du médicament expérimental ?

- La recherche mentionnée n'a été autorisée que pour des enfants à partir de 12 ans. Les enfants de 10 ans ont-ils subi les risques et contraintes d'une recherche non autorisée et sans l'avis favorable préalable d'un CPP ?

(Article L1126-5 CSP « Est puni d'un an d'emprisonnement et de 15 000 euros d'amende le fait de pratiquer ou de faire pratiquer une recherche impliquant la personne humaine » 1° Sans avoir obtenu l'avis favorable d'un comité de protection des personnes et, dans le cas de recherches mentionnées au 1° de l'article L. 1121-1, l'autorisation de l'autorité compétente conformément à l'article L. 1121-4... »)

- Les parents de ces enfants ont-ils signé un consentement après avoir reçu une information complète, notamment sur le fait que la recherche était réservée à des enfants à partir de douze ans, ou n'ont-ils tout simplement pas été informés de cela ? Les enfants eux-mêmes ont-ils reçu une information adaptée à leur âge ? Ont-ils exprimé leur assentiment à cette recherche réservée aux personnes à partir de douze ans ? Rappelons que le consentement à la recherche doit être « éclairé » et que l'absence d'information entache la validité du consentement.

(Article L1126-1 « Comme il est dit à l'article 223-8 du code pénal ci-après reproduit : "Le fait de pratiquer ou de faire pratiquer sur une personne une recherche mentionnée aux 1° ou 2° de l'article L. 1121-1 ou sur un essai clinique mentionné à l'article L. 1124-1 du code de la santé publique sans avoir recueilli le consentement libre, éclairé et, le cas échéant, écrit de l'intéressé, des titulaires de l'autorité parentale ..., est puni de trois ans d'emprisonnement et de 45 000 € d'amende).

- Cette recherche aurait-elle fait l'objet d'une modification substantielle pour élargir les critères d'inclusion jusqu'à l'âge de 10 ans ? Cette modification substantielle a-t-elle été autorisée tant par l'ANSM que par le CPP ?

(Article R1123-21 : « Outre les demandes d'avis sur les projets initiaux de recherches impliquant la personne humaine, le comité se prononce : 1° Sur les projets de modifications substantielles » ; R1123-42 al 2 « L'autorité compétente et le comité de protection des personnes ayant rendu un avis sur le projet de recherche initial se prononcent sur les modifications substantielles apportées par rapport aux éléments du dossier qui leur ont été initialement soumis »).

- L'assurance de la recherche portant sur des personnes à partir de douze ans, les enfants de dix ans ne sont pas assurés. Le promoteur a-t-il signé un avenant à son contrat d'assurance ?

Art. L1121-10 CSP « Toute recherche mentionnée aux 1° ou 2° de l'article L. 1121-1 exige la souscription préalable, par son promoteur, d'une assurance garantissant sa responsabilité civile telle qu'elle résulte du présent article et celle de tout intervenant, indépendamment de la nature des liens existant entre les intervenants et le promoteur. Les dispositions du présent article sont **d'ordre public.** »

Article L1126-6 « Le promoteur dont la responsabilité civile n'est pas garantie par l'assurance prévue à l'article L. 1121-10 est puni d'un an d'emprisonnement et de 15 000 euros d'amende. »

Au regard de toutes les interrogations graves que peut susciter ce seul paragraphe de motifs, il nous semble que cette affaire mériterait que soit réalisée une instruction.

Un classement sans suite n'est en rien une décision définitive. La procureure générale près de la Cour d'Appel peut se saisir de l'affaire. Les CPP souhaitent que ces affirmations soient éclaircies, afin que cette décision ne devienne pas le fondement de

comportements contraires à toute éthique et susceptibles d'entraîner des risques pour les personnes se prêtant aux recherches. L'enjeu est capital à la fois pour la protection de ces personnes et pour le devenir de la Recherche en France. La recherche clinique est essentielle pour garantir à nos concitoyens l'accès rapide à l'innovation en matière de santé.

CONFÉRENCE NATIONALE DES COMITÉS DE PROTECTION DES PERSONNES

Virginie RAGE, Présidente

Claire BAHANS, Vice-Présidente

François CHAPUIS, Vice-Président