

L'ÉVALUATION DES RISQUES ET DES BÉNÉFICES

DANS LA RECHERCHE BIOMÉDICALE SUR L'HOMME.

Nathalie CABBILLAU

DEA 1996

INTRODUCTION.

La loi Huriet de 1988 a rendu légale la pratique de l'expérimentation sur l'homme vivant, en particulier sur l'homme sain. Mais, en même temps, elle a soumis la recherche biomédicale à un véritable contrôle public (1). Le législateur, suivant les recommandations internationales de la communauté médicale (2,3,4) et les avis du CCNE (5), a posé des règles impérativement applicables lors de toute expérimentation sur l'homme: le consentement de la personne qui se prête à la recherche, la validité scientifique du projet, évaluée à partir des données de la littérature médicale, des pré requis et de la compétence des investigateurs, et l'évaluation préalable des risques et des bénéfices. La complexité de la mise en oeuvre de ces règles a conduit la communauté internationale à en faire vérifier l'application par un examen préalable par un comité indépendant. En France, ces comités ont pris la forme de Comités de Protection des Personnes qui se prêtent à des Recherches biomédicales (CCPPRB). Pour accomplir ce travail de protection des personnes et d'évaluation des risques et des bénéfices, une seule indication, que l'on peut considérer comme une simple piste, est donnée aux membres des CCPPRB : le projet ne doit pas comporter de risques hors de proportion avec les bénéfices escomptés. La formule a l'avantage d'être, à l'heure actuelle, la seule et unique, elle est présente dans les grands textes internationaux, sous la même forme laconique. Alors même que toutes les instances, publiques, scientifiques ou éthiques reconnaissent la validité et la pertinence du principe, aucune étude sur ses modalités d'application effectives par les instances désignées pour procéder à ce bilan sur le terrain n'a été faite, alors que le consentement de la personne et l'information préalable qu'il nécessite ont déjà fait l'objet de réflexions et d'études, et que la validité scientifique d'un projet est relativement facile à évaluer par un expert ou une commission d'experts. La notion de rapport risques / bénéfices ne s'est pas développée, aussi bien dans les pays de droit écrit, que dans les pays de droit coutumier. On s'en remet à l'opinion des investigateurs de recherche et aux membres des comités de protection, ce qui n'est pas sans danger. Comme le rappelle A.Fagot Largeault (6) "le glissement qui s'est opéré vers une prise en charge collective des décisions de recherche que les sujets ne peuvent assumer individuellement est redoutable. Si l'acceptabilité d'une procédure de recherche dépend de ce que la communauté scientifique, ou les comités d'éthique, trouvent acceptable à un moment donné, le sort de l'individu n'est il pas subordonné à la morale du groupe, aux modes intellectuelles, au degré de zèle que mettent les comités à faire leur travail ?"

Il nous a paru intéressant d'effectuer une enquête sur le travail des comités, en essayant de savoir comment s'effectue, sur le terrain, l'évaluation du rapport risques / bénéfices. L'idée de départ était de vérifier s'il était possible de procéder à une évaluation des risques et des bénéfices qui ne soit pas purement subjective et s'il était concevable d'élaborer un outil d'évaluation du rapport risques / bénéfices. Il était nécessaire de recueillir l'opinion de différents acteurs de la recherche biomédicale et d'observer leurs réactions face à un questionnaire où le paramètre de la protection des personnes était mis en balance avec d'autres intérêts.

MATÉRIEL ET MÉTHODE.

Nous avons donc élaboré un questionnaire standardisé que nous avons soumis aux membres des deux CCPPRB de Toulouse et aux investigateurs ayant déposé des projets de recherche à l'examen des CCPPRB entre Novembre 1995 et Mai 1996. Nous avons utilisé un questionnaire fermé, pour éviter que les personnes

interrogées évitent de se prononcer, destiné à évaluer le rapport risques / bénéfices lié à un protocole de recherche. Ce questionnaire est composé de 41 items repartis en cinq groupes : le contexte pathologique existant avant la recherche, les risques potentiels liés à la recherche, les contraintes prévisibles, les bénéfices individuels attendus de la recherche et les bénéfices collectifs (tableau 1). Chaque fois que cela était possible, les items étaient affectés de deux notes : une de probabilité, une d'intensité ou de gravité, à choisir entre quatre niveaux : de "0" (très faible ou nul), à "3" (très forte). Il était bien précisé aux personnes ayant accepté de participer à l'enquête qu'en matière de recherche biomédicale il ne saurait être question de risque et de bénéfice au sens probabiliste du terme, c'est à dire d'une probabilité estimée à partir de l'expérience antérieure. Ce qui était demandé était de procéder à une estimation subjective de chacun des paramètres. Chaque item était arbitrairement affecté d'une note de pondération destinée à tenir compte de l'importance relative de certains items (par exemple, le risque de mort à court terme était affecté d'une pondération importante à 8, alors que les éventuels bénéfices psychologiques étaient faiblement pondérés à 1). Dans l'un des deux CCPPRB, nous avons demandé à l'investigateur et au membre du comité chargé du rapport de remplir séparément un questionnaire par projet, pour chacun des 30 projets qui ont été successivement soumis au CCPPRB entre Novembre 1995 et Mai 1996.

Les résultats ont été exploités à trois niveaux. Premièrement, la validité des items a été étudiée à l'aide des non réponses et d'un test de variance. Deuxièmement, les accords et désaccords ont été étudiés item par item. Troisièmement, une étude dossier par dossier a été effectuée en tenant compte des pondérations.

RÉSULTATS.

Nous avons actuellement réuni 16 dossiers exploitables, composés des réponses de l'investigateur d'un projet de recherche, et de celles du rapporteur du projet devant les membres du CCPPRB. Dans le CCPPRB 2, nous avons pu obtenir 10 réponses de membres du comité sur un même projet de recherche.

LES NON RÉPONSES (tableau 2)

Sur les 16 premiers dossiers (656 réponses possibles), 116 non réponses ont été relevées, soit 17,6% de non réponses. Pour le CCPPRB 2, sur 410 réponses possibles, 107 non réponses, ce qui donne un taux intra comité de 26% de non réponses. Si on additionne les deux résultats, on obtient un taux global de 20,9% de non réponses pour l'ensemble des réponses au questionnaire. On obtient une forte concordance entre les non réponses en fonction des items dans les deux comités. Les items peuvent être classés en 3 catégories en fonction des non réponses: les items ayant obtenu un taux de non réponses élevé, il s'agit des items 1, 8, 10, 12, 14 et 25; les items ayant un taux de non réponses moyen, il s'agit des items 2, 3, 4, 16, 18, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 35, 37, 38, 39, 40 et 41; les items ayant un taux de non réponses très faible ou nul, il s'agit des items 5, 6, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 26, 34 et 36.

LA VARIANCE (tableau 2)

Le test de variance n'a pu être appliqué qu'aux résultats du CCPPRB 2. Notre hypothèse étant que les items ayant une variance élevée étaient les moins fiables. Empiriquement, nous avons considéré que la variance était élevée lorsqu'elle était supérieure à 0.9. 17 items ont obtenu un taux de variance élevé. L'un d'entre eux, l'item 14 (gravité du risque de préjudice esthétique permanent), qui figurait déjà parmi les items ayant un taux de non réponses élevé, est affecté de la variance la plus élevée du questionnaire (2.333). La majorité des items retenus sont affectés d'une variance égale ou supérieure à 1 (16 items), parmi lesquels 3 ont une variance égale à 1 (21, 30, 37), 11 ont une variance égale ou supérieure à 1 (7, 9, 11, 15, 16, 20, 29, 31, 32, 33, 39), 2 items ont une variance égale ou supérieure à 2 (13, 14).

En associant les 2 critères de non réponse et de variance élevé, nous avons pu définir un groupe de 23 items qui nous paraissent devoir être revus dans une nouvelle version du questionnaire (items 1, 3, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 19, 20, 21, 25, 29, 30, 31, 32, 33, 38, et 39).

LES ACCORDS ET DÉSACCORDS (tableau 3)

Le contexte pathologique.

Sur les 4 items, les accords sont dominants (54,6%). Concernant les désaccords, 16 sont dus à des non réponses, 8 pour les investigateurs et 8 pour les rapporteurs, soit 25% des désaccords. Les non réponses ne concernent aucun item en particulier et sont dispersées sur l'ensemble des 4 questions.

Les risques.

Le taux global d'accords est le plus important du questionnaire: 58,4%. Les accords dominent pour 8 items sur 14 (items 5, 6, 11, 13, 14, 15, 16, 17), les accords et désaccords s'équilibrent dans 5 cas (items 7, 8, 10, 12), les désaccords sont prédominants pour un seul item l'item 9 (probabilité d'une douleur due à la recherche), avec 11 désaccords pour 5 accords.

Les contraintes.

Les désaccords entre investigateurs et rapporteurs sont nettement majoritaires. Pour l'item 19 (contraintes physiques liées à la recherche), 11 désaccords pour 5 accords. Pour l'item 20 (contraintes psychologiques), 10 désaccords pour 6 accords. Pour l'item 21 (contraintes économiques), 12 désaccords pour 4 accords. L'existence de contraintes physiques est jugée très faible ou nulle dans 13 cas mais existe dans 19 cas. Globalement les contraintes sont considérées comme devant exister, quelle que soit leur nature dans 47 cas, soit 97,9%. Sur ces 47 cas, 26 sont signalés par les rapporteurs, 21 sont signalés par les investigateurs. Dans la grande majorité des cas il y aurait des contraintes, mais leur appréciations sont très différentes selon la catégorie de personnes interrogées.

Les bénéfices individuels.

Globalement le taux d'accords est inférieur à celui des désaccords: 81 sur 192 soit 42,1%. Les désaccords prédominent pour 9 items sur 12, soit 75%, les réponses sont équilibrées pour 1 item, l'item 23 (probabilité d'une survie à moyen terme liée à la recherche), les accords sont prédominants pour 2 items, (32 et 33: probabilité et degré d'amélioration des bénéfices esthétiques), soit 16, 6%.

Les bénéfices collectifs.

Le taux d'accords devient très faible 25%. Cette prépondérance des désaccords sur les accords se retrouve pour les 8 items entrant dans cette catégorie, mais à des degrés variables. L'item 39, concernant les bénéfices potentiels pour l'industrie, ne recueille aucun accord sur les 16 dossiers. Pour les items 34, 35, 36 et 38, le taux de désaccords peut être considéré comme moyen (soit 50% des items), pour les items 37, 40 et 41, le taux de désaccords est très important (soit 37,5% des items).

ÉTUDE DOSSIER PAR DOSSIER (tableau 4).

Nous avons procédé à un bilan des risques et des bénéfices pour chaque dossier et pour chaque notateur, sans tenir compte des notes affectées à l'évaluation du contexte pathologique, mais en tenant compte des facteurs de pondération. A partir de ces résultats, nous avons calculé pour chaque notateur une note globale égale à la différence entre la somme des bénéfices individuels et des bénéfices collectifs, et la somme des risques et des contraintes (BI + BC) - (R + C). Il s'agit d'une façon pratique d'exploiter les résultats qui ne repose sur aucun fondement théorique. Nous avons ensuite comparé la note de l'investigateur à celle du rapporteur (I - R).

Sur les 16 dossiers du CCPPRB 1, il apparaît qu'à 81,25% les notateurs ont estimé que les bénéfices étaient supérieurs aux risques (13 dossiers sur 16). Pour 3 dossiers, dont deux sans bénéfice individuel direct, et dont un seul n'avait pas reçu l'avis favorable du CCPPRB au moment où les questionnaires ont été remplis, le solde des écarts entre les investigateurs et les rapporteurs est négatif (- 4, - 5, - 47).

DISCUSSION.

Nous avons réalisé une étude préliminaire de la manière dont certains partenaires de la loi Huriet évaluent le rapport risques / bénéfices. Nous avons demandé pour cela à des investigateurs et à des membres de CCPPRB de remplir un questionnaire original. Les résultats obtenus sont encourageants dans la mesure où notre questionnaire a été bien accepté et n'a fait l'objet d'aucune critique importante. Même si de nombreux items demandent à être reformulés pour éviter les non réponses et la dispersion des réponses. La structure générale du questionnaire en 5 parties paraît correspondre aux besoins de l'évaluation du rapport risques / bénéfices en recherche biomédicale. Les coefficients de pondération devront être révisés. Les pondérations étaient expérimentales et leur évaluation nécessiterait un nombre plus élevé de dossiers. Les remarques recueillies à ce sujet ont émané uniquement des investigateurs, qui ont proposé d'affecter des coefficients de pondération à certains items (intérêt du chercheur et du pays d'origine), ou qui au contraire ont approuvé leurs coefficients (pour les bénéfices collectifs), alors qu'un autre investigateur doute de l'utilité de ces items consacrés aux bénéfices collectifs dans l'évaluation du rapport risques / bénéfices. Nous ne savons pas comment prendre en compte le contexte pathologique dans l'évaluation du rapport risques / bénéfices, pour l'instant aucune remarque ne nous a été faite à ce sujet.

En dépit de quelques non réponses inattendues, le taux d'accords entre investigateurs et rapporteurs est globalement acceptable (44,9%). Un bon taux d'accords a été obtenu pour l'évaluation du contexte pathologique (54,6%), qui correspondait à la partie la plus facilement évaluable du questionnaire. Mais un taux d'accords satisfaisant a également été obtenu pour l'évaluation des risques (58,9%), avec cependant une légère tendance systématique des investigateurs à sous estimer ces risques par rapport aux rapporteurs. En revanche les accords sont minoritaires concernant l'évaluation des contraintes (31,2%), des bénéfices individuels (42,1%), et surtout des bénéfices collectifs (25%).

S'agissant des contraintes, les écarts entre investigateurs et rapporteurs, tout en étant nombreux, ont été le plus souvent très faibles, sans aucune tendance pour les uns et pour les autres à sous estimer ou surestimer ces contraintes les uns par rapport aux autres, ce qui est probablement dû au caractère très subjectif de cette notion. Concernant les risques les écarts, sans être importants, sont systématiques et révèlent une tendance des rapporteurs à surévaluer ces risques par rapport aux investigateurs. Il n'en est pas de même pour les bénéfices pour lesquels nous avons observé une très forte tendance des investigateurs à les surestimer par rapport aux rapporteurs, avec cependant des écarts moins prononcés pour les bénéfices individuels. Concernant ces derniers, les membres des CCPPRB, tout en ne niant pas leur prévisibilité, ont tendance à manifester une prudence certaine et à les estimer moins fortement que les investigateurs.

En outre, il est certain que les attitudes différentes que nous avons pu relever entre les membres des CCPPRB et les investigateurs, correspondent au rôle des uns et des autres dans le domaine de la recherche sur l'homme. Les CCPPRB ont pour mission de veiller à la protection des personnes, ils sont très réticents à admettre la potentialité de bénéfices collectifs et à en tenir compte dans le calcul du bilan risques / bénéfices, alors même que la loi le leur permet. Il semble que leur travail est beaucoup plus orienté vers un examen des risques et des contraintes, éventuellement des bénéfices individuels prévisibles pour les personnes qui se prêtent à des recherches, que vers une prise en compte importante d'éventuels bénéfices pour la collectivité. Les investigateurs, au contraire, manifestent un certain optimisme concernant les bénéfices éventuels dont la collectivité toute entière pourrait profiter, cela est d'autant plus perceptible que certains membres des CCPPRB sont eux mêmes investigateurs de recherche et ont des réactions différentes en fonction de leur rôle dans la recherche.

La gravité intrinsèque de l'expérimentation sur l'homme soumet tous les intervenants à une obligation de précaution qui s'applique aux investigateurs et aux promoteurs, mais qui concerne également les CCPPRB. Il apparaît que ces derniers, tels qu'ils existent et fonctionnent aujourd'hui, possèdent deux caractéristiques: la haute spécialisation de leur membres, et la neutralité de la procédure en leur sein, garantie notamment par la gratuité des fonctions de membre de CCPPRB. Mais le travail des comités est mal connu. Beaucoup d'auteurs souhaiteraient une plus large diffusion de ce travail (7), et des commentaires des personnes qui l'accomplissent. Car même si le caractère innovant de certaines recherches peut être mal perçu hors milieu scientifique, et si d'évidents impératifs de concurrence économique font de la recherche, en particulier

médicale, un domaine impérativement encadré par le secret, la mission des CCPPRB, qui est la protection des personnes impose en elle même la transparence, qui est néanmoins instituée par la procédure collective de décision (6).

A l'issue de ce travail, il apparaît qu'une grande latitude d'interprétation est dévolue aux CCPPRB. Il est demandé aux différents intervenants de la recherche biomédicale de développer une éthique de la protection des patients (articles L.209 et s. du Code de la Santé Publique in fine), que le législateur n'a pu organiser que très imparfaitement. L'un des principes qui sous tend la règle de proportionnalité entre risques et bénéfices dans le domaine de la recherche biomédicale est le principe de bienfaisance. Il consiste à minimiser les risques et à maximiser les bénéfices, c'est à dire à optimiser le rapport risques / bénéfices. Il semble, par la dimension spéciale qu'ils accordent aux risques, que les membres des CCPPRB ont intégré ce principe dans leur pratique, mais de manière peut être plus radicale puisqu'ils sont très prudents, voire réticents, lorsqu'il s'agit de mettre en balance l'intérêt de quelques personnes privées, avec l'intérêt de la collectivité. Les bénéfices collectifs ne sont pas, pour la majorité des membres des CCPPRB interrogés, considérés comme de véritables bénéfices de la recherche.

Il s'agissait d'une étude préliminaire sur le risque en recherche biomédicale, elle nous a donné des éléments de faisabilité d'une grille d'évaluation des risques et des bénéfices, elle nécessiterait une enquête plus importante, faisant intervenir un nombre beaucoup plus important de CCPPRB, travail que nous allons poursuivre.

BIBLIOGRAPHIE.

- 1) Livre II bis du Code de la Santé Publique, consacré à la protection des personnes qui se prêtent à des recherche biomédicales.
- 2) Code de Nuremberg, 1947.
- 3) Déclaration d'Helsinki - Tokyo, 1975.
- 4) Déclaration de Manille, 1981.
- 5) Avis N°2 du CCNE, 1984.
- 6) "La recherche et la clinique, relations mouvementées, évolutions irréversibles." Anne Fagot-Largeault, Perspective et Santé, 1988.
- 7) "Le Droit des comités d'éthique" Christian Byk, Gérard Mémeteau, Ed André Lacassagne, 1996.