

UNIVERSITE RENE DESCARTES PARIS 5
FACULTE DE MEDECINE NECKER-ENFANTS MALADES

Président : Pr. J.F. DHAINAUT

DEA d'Ethique Médicale et Biologique

Directeur : Pr. Christian HERVE

Promotion 2003-2004

Titre du mémoire :

Comment les participants doivent-ils être informés des résultats d'une recherche ?
Analyse du rôle des CCPPRB et analyse du rôle du comité de pilotage de l'étude APROCO

Présenté par :
Valérie PELLETIER

Directeurs de mémoire : Dr. Grégoire MOUTEL
M^{me} Nathalie DUCHANGE

Mes sincères remerciements et toute ma gratitude vont :

Au Professeur Christian Hervé qui m'a donné l'opportunité de suivre la formation du DEA d'Ethique Médicale et Biologique, au travers de laquelle j'ai découvert un milieu enrichissant et formateur.

Au Docteur Grégoire Moutel qui a su me guider au cours des différentes étapes de mon projet et me consacrer de son temps précieux lorsque cela était nécessaire.

A Nathalie Duchange, qui a également dirigé ce mémoire, pour l'aide précieuse qu'elle a su m'apporter, son soutien quotidien, sa bonne humeur communicative, la confiance qu'elle a su m'accorder et l'amitié qui me relie à elle et me tient, tout particulièrement, à cœur.

Au Professeur Catherine Leport, sans qui l'élaboration de ce travail n'aurait pas été envisageable et pour la visée éthique qu'elle intègre à son travail de recherche.

A tous les membres des CCPPRB de Cochin et de Necker qui ont accepté de participer à ce projet et qui sont à l'origine de sa concrétisation, pour la gentillesse dont ils ont fait preuve à mon égard, le temps et la confiance qu'ils m'ont accordés et la richesse de nos échanges.

A tous les étudiants de DEA pour nos conversations enrichissantes, nos rapports chaleureux, leur personnalités attrayantes et leurs expériences professionnelles captivantes. Je tiens tout particulièrement à remercier le petit groupe qui m'a accompagné et soutenu quotidiennement tout au long de l'année, pour l'amitié que nous avons liée, chère en mon cœur et les souvenirs qui me restent, inoubliables... En espérant que notre histoire perdure...

A Danièle Dépret-Rius pour son accueil si chaleureux, son dynamisme et sa joie de vivre sans pareil.

A tous les permanents du laboratoire d'éthique médicale pour cette ambiance agréable.

A Charlotte et Muriel pour leur compagnie si agréable et les deux mois que nous avons passé sous le signe de la canicule.

A vous, chers amis, qui partagez ma vie et en êtes la clé.

A ma sœur, qui m'accompagne depuis toujours et, auprès de qui, l'amour fraternel revêt tout son sens.

A toi, qui m'a donné la force d'avancer, pour tout ce que tu fais naître chez moi et tout ce que tu es.

A mes parents pour l'amour qu'ils me portent et qui est partagé, pour toute la confiance qu'ils m'ont accordée aveuglément et pour avoir toujours été là pour moi. Merci infiniment.

Abréviations

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AIDS : Acquired Immuno-deficiency Syndrome

AMM : Association Médicale Mondiale

APROCO : AntiPROtéase COhorte

CCNE : Comité Consultatif National d’Ethique

CCPPRB : Comité consultatif de protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale

CNRS : Centre National de la Recherche Scientifique

COPILOTE : COhorte de patients mis sous Inhibiteurs de Protéase : suivi LOng TERme

CPP : Comité de Protection des Personnes

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

NBAC : National Bioethics Advisory Comission

SIDA : Syndrome d’Immunodéficiencie Acquise

VIH : Virus de l’Immunodéficiencie Humaine

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| I- INTRODUCTION..... | 7 |
| I-1- Objectifs et contexte de l'étude | 9 |
| I-2- Recherche biomédicale et protection des personnes | 10 |
| I-2-1- Naissance d'un encadrement de la recherche biomédicale..... | 10 |
| I-2-2- La protection des personnes dans la recherche biomédicale au travers de la loi Huriet-Sérusclat..... | 11 |
| I-3- Présentation des Comités Consultatifs de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale : les CCPPRB | 11 |
| I-3-1- La naissance des CCPPRB..... | 11 |
| I-3-2- La constitution des CCPPRB | 12 |
| I-3-3- Le rôle et les missions des CCPPRB | 13 |
| I-3-4- Le fonctionnement des CCPPRB..... | 13 |
| I-3-5- Modifications apportées par le projet de loi relatif à la politique de santé publique | 14 |
| I-4- Le retour des résultats de la recherche aux participants | 15 |
| I-4-1- Les deux niveaux du retour de l'information vers le participant..... | 15 |
| I-4-2- Le contexte législatif du retour de l'information, issue des résultats de recherche, vers le participant | 15 |
| <i>La loi du 4 mars 2002</i> | <i>15</i> |
| <i>Projet de loi relatif à la politique de santé publique.....</i> | <i>16</i> |
| I-4-2- La complexité du retour des résultats de la recherche aux participants..... | 17 |
| <i>La divulgation des résultats : entre bénéfiques et dangers</i> | <i>17</i> |
| <i>Les questions soulevées dans le cadre du retour des résultats</i> | <i>18</i> |
| <i>Le rôle des comités d'éthique de la recherche : contribuer à la communication des résultats d'une recherche ?</i> | <i>19</i> |
| I-5- Exemple d'une étude pharmacogénétique, mise en place dans le domaine du sida | 20 |
| I-5-1- Présentation de l'étude pharmacogénétique mise en place dans la cohorte APROCO..... | 20 |
| <i>Les prémisses et l'évolution d'une lutte contre une des grandes maladies infectieuses de la fin du XXI^{ème} siècle : le sida</i> | <i>20</i> |
| <i>Une recherche pharmacogénétique au cœur de la cohorte APROCO.....</i> | <i>21</i> |
| Présentation de la cohorte APROCO devenue aujourd'hui la cohorte APROCO-COPILOTE..... | 21 |
| La recherche pharmacogénétique de la cohorte APROCO : le projet DNAtèque et la composition de son comité de suivi | 22 |
| I-5-2- Questionnement préalable du comité de suivi de la banque d'ADN sur le retour des résultats de l'étude mise en place au cœur de la cohorte APROCO-COPILOTE | 23 |
| I-6- Problématiques de l'étude | 25 |
| II- METHODOLOGIE | 26 |

| | |
|--|-----------|
| II-1- Evaluations des pratiques | 26 |
| II-1-1- Observation de la mise en place du retour des résultats dans le cadre de l'étude pharmacogénétique de la cohorte APROCO-COPILOTE | 26 |
| II-1-2- Présentation des résultats | 26 |
| II-2- Enquête par entretiens semi-directifs | 26 |
| II-2-1- Pourquoi avoir choisi de réaliser des entretiens semi-directifs ? | 26 |
| II-2-2- Justification du choix des interlocuteurs et présentation de leur identité | 27 |
| II-2-3- Description de la mise en place du guide d'entretien | 27 |
| II-2-4- Présentation de la prise de contact avec les membres des CCPPRB et des relances effectuées | 28 |
| II-2-5- Déroulement des entretiens | 29 |
| II-2-6- Précisions sur le traitement des données | 30 |
| II-2-7- Présentation des résultats | 30 |
| III- RESULTATS | 31 |
| III-1- Résultats de l'évaluation des pratiques et présentation de la réflexion des professionnels du comité de suivi sur le retour des résultats du projet DNAthèque | 31 |
| III-1-1- Présentation de l'observation des réunions du comité de suivi | 31 |
| III-1-2- Consentement et réflexions éthiques | 36 |
| III-1-3- Retour des résultats et questionnements éthiques | 36 |
| <i>Réunion du 31 mars 2004</i> | 36 |
| <i>Réunion du 18 juin 2004</i> | 38 |
| III-2- Présentation des résultats de l'enquête par entretiens semi-directifs menés auprès de membres des CCPPRB de Necker et de Cochin | 39 |
| III-2-1- Précisions sur les membres qui ont accepté de se prêter à notre enquête | 39 |
| III-2-2- Présentation des résultats obtenus aux diverses questions de l'entretien | 40 |
| <i>Expériences concernant des études en génétique ?</i> | 40 |
| <i>Perception du rôle des CCPPRB quant à la constitution et l'utilisation des banques d'ADN et le retour des résultats</i> | 41 |
| <i>Approche générale de la question du retour des résultats</i> | 45 |
| <i>Approche de la question du retour des résultats selon qu'ils soient globaux ou individuels</i> | 51 |
| <i>Les missions du CCPPRB actuelles et futures dans le cadre du retour des résultats globaux et individuels et de leurs modalités</i> | 61 |
| <i>Le retour des résultats face aux modifications des lois d'encadrement de la recherche</i> | 67 |
| IV- DISCUSSION | 74 |
| IV-1-Discussion méthodologique | 71 |
| IV-2- Discussion des résultats | 75 |
| IV-2-1-Missions, compétence et légitimité des CCPPRB | 75 |
| IV-2-2- Retour des résultats et missions des CCPPRB | 76 |

| | |
|---|-----------|
| <i>Retour des résultats, quelle que soit leur nature.....</i> | 77 |
| <i>Un retour des résultats globaux aux CCPPRB ?</i> | 77 |
| <i>Retour des résultats globaux et individuels.....</i> | 77 |
| IV-2-3- Modalités du retour des résultats globaux et individuels et protection des personnes | 75 |
| <i>Quelle information communiquer aux participants ?</i> | 79 |
| <i>Comment les résultats devraient-ils être communiqués aux participants ?.....</i> | 81 |
| <i>A qui devrait être confié la responsabilité de communiquer les résultats aux participants ?.....</i> | 82 |
| <i>Quand est-il approprié de communiquer les résultats de recherche ?</i> | 80 |
| IV-3- Perspectives | 84 |
| V- REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES..... | 86 |
| VI- ANNEXES | 90 |
| Annexe 1 : Lettre d'informations (<i>A destination des membres du CCPPRB de Cochin</i>)..... | 88 |
| Annexe 2 : Lettre d'informations (<i>A destination des membres du CCPPRB de Necker</i>) | 89 |
| Annexe 3 : Guide d'entretien..... | 90 |

Introduction

Le XX^{ème} siècle, propulse l'homme au cœur d'une révolution scientifique, reflet d'une prodigieuse avancée des connaissances. En cinquante ans, le savoir scientifique subit une évolution fulgurante et révèle une richesse jusqu'alors inégalée. L'homme détient, entre ses mains, la possibilité de franchir des limites ancrées, auparavant insurmontables. A ce propos, Hans Jonas décrivait : « la promesse de la technique moderne s'est inversée en menace », menace pour la Nature, mais également pour la nature de l'homme lui-même [1].

Ainsi, la puissance que l'homme acquiert et la fragilité qu'il incarne, malgré tout, face à ces découvertes périlleuses, témoignent d'un contraste étonnant qui va le conduire à s'interroger sur les nouvelles situations auxquelles il se retrouve désormais confronté. Dès lors il prend conscience des choix qui conditionnent sa liberté et des nouvelles responsabilités qu'il se doit d'assumer.

L'éthique s'immisce au cœur même de cette révélation. Elle symbolise le questionnement de l'homme sur sa propre nature qui l'amène à se remettre en question et à se tourner vers les attitudes et les actions qui lui permettront de rester fidèle à ce qu'il est. De cette remise en question naissent des interrogations sur la responsabilité de chacun envers les autres, le respect, la différence, la vie, la mort, la souffrance. La biologie et la médecine détiennent alors une place incontournable au cœur de la réflexion éthique.

Jean François Mattei présente la génétique comme la discipline qui illustre le mieux cette dimension éthique, car elle exprime l'interrogation éthique dans sa totalité. Il définit la génétique comme une discipline nouvelle, originale et humaine [2].

La génétique, qui se trouve aujourd'hui au centre d'enjeux biologiques et médicaux considérables, a effectivement été marquée par un essor fulgurant de connaissances et de techniques innovantes, au cours des dernières décennies, donnant naissance à de nouveaux besoins et de nouvelles mentalités.

Au-delà d'être une discipline nouvelle, la génétique est une science relativement jeune, puisque les lois de l'hérédité n'ont été découvertes qu'en 1866, par la perspicacité de Grégor Mendel. Des découvertes récentes, telles que celle du gène en 1905, de la structure de l'ADN en 1953, et des techniques de biologie moléculaire dès les années 1970, vont permettre aux scientifiques d'envisager un prodigieux pari : le décryptage du génome humain. Ce n'est qu'en avril 2003 que s'achève le séquençage de ce génome dont l'ampleur est saisissante.

Les scientifiques détiennent ainsi la clé du fameux programme génétique, dans lequel interviennent des gènes dont le rôle se révèle fondamental dans l'évolution des espèces, permettant la transmission des caractères d'un individu à l'autre [3]. C'est dans ce contexte qu'apparaît toute la dimension humaine de la génétique.

Maintenant que les scientifiques possèdent la trame du génome humain, appelé plus communément « livre de la vie », et qu'ils vont pouvoir apprendre à lire l'enchaînement des 3,5 milliards de paires de bases qui le composent, ils détiennent la possibilité de découvrir de nouveaux gènes et d'en élucider les différentes fonctions qui conduiront à la compréhension des mécanismes de maladies génétiques mais aussi de cancers, de maladies neurodégénératives et infectieuses.

Ainsi, les enjeux médicaux de ce nouveau champ de connaissances deviennent considérables et ouvrent des perspectives qui suscitent de vifs intérêts dans tous les domaines

de la médecine humaine [4]. En effet, l'identification de gènes responsables de maladies débouche sur des applications médicales immédiates dans le domaine du diagnostic et du dépistage ainsi que de nombreuses espérances prometteuses dans le domaine thérapeutique.

- Le pouvoir de prédiction donne la possibilité de dépister certains sujets à risque, qui seraient prédisposés à développer certaines maladies alors qu'ils sont en bonne santé. Ainsi cette perspective constitue-t-elle un progrès, lorsque la médecine est en mesure de proposer des moyens préventifs ou curatifs mais, dans le cas contraire, elle laisse transparaître un problème éthique important.

D'autres réflexions éthiques sont à mener face à cette possibilité de prédiction. En effet, la capacité de prévoir ne doit pas entrer dans une démarche eugéniste dont l'objectif serait d'améliorer les normes humaines d'intelligence, de résistance aux maladies et de durée de vie, dans un contexte reposant sur des idéaux et des jugements discriminatoires d'ordre raciaux, sexuels, ou culturels [5].

Les données intimes et propres d'une personne, perçues par la médecine prédictive, ne doivent pas non plus être utilisées à des fins de discriminations sociales qui remettraient en cause le principe d'égalité et des droits sociaux fondamentaux tels que les conditions d'accès à un emploi, la couverture des risques de santé ou bien encore l'accès à des services financiers [6].

- Les espoirs thérapeutiques se fondent sur la pharmacogénétique et la pharmacogénomique. Ces nouvelles disciplines scientifiques se développent au cœur de différents domaines, que sont la génétique, la biochimie, la pharmacologie et l'informatique.

La pharmacogénétique se destine à déterminer comment un gène peut affecter la manière individuelle de répondre à un traitement.

L'hypothèse de base de la pharmacogénomique est d'obtenir par l'établissement préalable du profil génétique d'un individu, c'est-à-dire de l'étude de son génome dans sa totalité, la possibilité de choisir les médicaments pouvant lui être profitables, d'éviter ceux qui pourraient lui être nuisibles et d'adapter la posologie à son cas particulier [7]. Cette dernière repose sur l'évolution de la technologie des biopuces qui permet de tester un grand ensemble de matériels génétiques simultanément [8].

L'enjeu de la pharmacogénomique est majeur à la fois pour la santé publique et pour l'industrie pharmaceutique, car elle s'avère prometteuse tout aussi bien pour une amélioration des traitements thérapeutiques que pour une meilleure maîtrise des coûts de développement des médicaments. Dores et déjà, cette nouvelle discipline se révèle, être, au niveau mondial, un élément clé des réflexions à la fois politiques, réglementaires et industrielles, sur le développement d'une médecine du futur qui serait à la fois plus efficace et qui permettrait une gestion améliorée des risques inhérents aux traitements thérapeutiques.

Cependant malgré toutes ces prouesses envisageables, il n'est pas illégitime de tempérer nos propos par quelques considérations, qui reflètent certaines limites à leurs concrétisations dans un futur proche. Ainsi, les facteurs génétiques ne sont pas les seuls à influencer les réponses aux médicaments. De plus, il convient également de considérer l'impact clinique de la modification génétique, qui est le seul à compter en pratique, et l'exemple de la pharmacogénétique montre que beaucoup de recherches ont débouché sur peu d'applications [8].

D'autre part, une question éthique survient face à l'objectif de la pharmacogénomique " d'adapter les prescriptions médicales de chaque individu en fonction de son capital génétique. " En effet, cette nouvelle discipline ne va-t-elle pas se limiter à un certain nombre

de médicaments et de circonstances particulières, dont le critère de sélection sera la pertinence clinique et qui laisserait pour compte une minorité d'individus qui ne répondraient à aucun de ces médicaments ? Cette problématique est d'autant plus inquiétante, dans le cadre économique actuel, où l'industrie pharmaceutique ne verrait pas de grand intérêt financier à développer des traitements pour un nombre restreints de patients.

Le troisième critère, cité par Jean François Mattei, à propos de la génétique, porte sur l'originalité de cette science. En dehors du fait que le généticien se doit de prendre des responsabilités et des prédispositions par rapport à un être qui n'existe pas encore, la génétique dépasse le stade d'une médecine individuelle. Ses recherches et ses connaissances concernent au minimum un couple, parfois accompagné d'un enfant et, dans certaines situations, une famille entière. Cet élargissement des patients concernés pose toute la question de la confidentialité et du secret médical. C'est au travers de ces problématiques, que réside toute la dimension sociale et familiale de la génétique.

I-1- Objectifs et contexte de l'étude

Dans le contexte de la génétique, tel qu'il a été présenté précédemment, la recherche biomédicale s'impose comme le pilier de toutes connaissances et de toutes découvertes et connaît alors la faveur des chercheurs.

Les recherches biomédicales impliquent la participation d'individus et il est nécessaire pour la société, dans le domaine des biosciences et tout particulièrement celui de la génétique, qui ont trait à l'existence de l'homme, d'encadrer ces recherches de façon efficace et judicieuse afin de protéger la dignité et les droits des participants. La France a été un des premiers pays, avec la loi Huriet-Sérusclat de 1988, à se doter d'une loi encadrant la recherche biomédicale et apportant un cadre pour la protection des personnes. Cette protection semble porter essentiellement sur le temps qui symbolise l'inclusion et précède la participation à la recherche.

Qu'en est-il des résultats de la recherche et du retour de l'information aux participants ? La loi du 4 mars 2002, ainsi qu'il sera précisé ultérieurement, est venue, en effet, spécifier des dispositions relatives aux résultats de la recherche. Cependant, ceci soulève des questions éthiques qui entretiennent une réflexion d'actualité sur l'opportunité et les modalités du retour des résultats vers les participants, dans les recherches cliniques.

Notre étude repose sur les problématiques qui interviennent dans ce contexte du retour de l'information aux participants d'une recherche biomédicale et plus particulièrement dans le cadre du domaine de la génétique.

“Comment les participants doivent-ils être informés des résultats d'une recherche ?”

Afin de traiter ce sujet, il nous est apparu pertinent de suivre deux approches différentes et par ailleurs complémentaires.

✓ Dans un premier temps, le but a été d'observer l'émergence de cette question au sein d'un comité de suivi d'une banque d'ADN, mise en place au cœur d'une étude pharmacogénétique. Cette dernière vise à évaluer la susceptibilité génétique individuelle de la réponse au traitement, dans une cohorte de patients infectés par le sida et sous traitement par des antiprotéases. Les résultats des premières analyses étant imminents, nous avons participé aux réunions du comité, afin de suivre les réflexions et discussions sur la perspective du

retour de résultats vers les participants et de prendre en considération les questions éthiques émergeant de la pratique.

✓ Dans un second temps, notre intérêt s'est porté sur le rôle éventuel des Comités Consultatifs de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale, les CCPPRB, concernant cette question. Nous avons cherché à savoir, à travers la mise en place d'entretiens semi-directifs, comment des membres de ces comités, qui rendent un avis sur les protocoles de recherche, conçoivent leur rôle dans le contexte du retour de l'information vers le participant de la recherche.

Nous avons restreint notre approche au cadre des recherches en génétique et en pharmacogénétique.

Dans la suite de cette introduction, nous détaillerons les différents éléments nécessaires pour comprendre les problématiques de notre sujet. Dans un premier temps, nous présenterons l'encadrement légal actuel de la recherche biomédicale française et le rôle qui a été confié aux CCPPRB, dans une perspective de protection des personnes qui se prêtent à ces recherches. Puis, nous envisagerons le contexte du retour des résultats de la recherche aux participants, à travers la présentation de la législation qui lui est attachée, et des différentes questions que la situation actuelle soulève. Finalement, nous définirons les applications possibles de la pharmacogénétique dans le domaine du sida, à travers le projet de DNAtèque mis en place dans la cohorte APROCO-COPILOTE et les questionnements que le retour des résultats de cette étude, aux participants, génèrent pour les professionnels.

I-2- Recherche biomédicale et protection des personnes

I-2-1- Naissance d'un encadrement de la recherche biomédicale

Les ignominies auxquelles se sont livrées les médecins Nazis sur les déportés et les prisonniers des camps de concentration, lors de la Seconde Guerre mondiale, modifient, par leur réalité effroyable, l'image de la recherche biomédicale ressentie à l'époque et témoignent des dérives que son effervescence peut engendrer. Un besoin d'encadrer la recherche biomédicale sur l'être humain se fait alors ressentir. Lors du procès de Nuremberg, qui, en 1947, juge les médecins qui se sont livrés à ces expériences biomédicales inhumaines, le Tribunal militaire américain déclare les accusés coupables en se fondant sur des normes qu'il avait préalablement établies et qui sont désormais connues sous le nom de Code de Nuremberg.

Par la suite, la Déclaration d'Helsinki, adoptée initialement par l'Association Médicale mondiale, en 1964, énonce l'éthique professionnelle des médecins en matière de recherche sur les sujets humains et instaure des recommandations destinées à guider ces professionnels dans ce domaine. Puis, le Rapport Belmont, de 1978, innove au travers de la distinction qu'il établit entre recherche sur l'homme qui vise à un savoir généralisable et recherche pratique qui vise à améliorer l'état d'un patient [9].

Il faudra attendre l'année 1988, pour que la loi Huriot-Sérusclat vienne définir la législation de la recherche française, telle qu'elle est appliquée de nos jours. Cette loi sera, ultérieurement, souvent rattachée aux lois de bioéthiques, qui seront adoptées en juillet 1994, et porteront sur le respect du corps humain, au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal.

I-2-2- La protection des personnes dans la recherche biomédicale au travers de la loi Huriet-Sérusclat

La loi Huriet-Sérusclat, plus couramment dénommée loi Huriet, est déclarée le 20 décembre 1988 et s'applique à assurer la protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale. Dans ce cadre, elle vient définir les conditions à respecter lors de la mise en place d'un protocole de recherche biomédicale et d'une inclusion de participants. Cette loi définit les recherches biomédicales en tant que « essais ou expérimentations organisés et pratiqués sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales, » (Art. L.1121-1 du Code de la santé publique) [10]

Les recherches biomédicales impliquent trois types d'acteurs : le promoteur, qui est une personne physique ou morale prenant l'initiative d'une recherche sur l'être humain, le ou les investigateurs qui dirigent ou contrôlent la recherche et la personne qui se prête à la recherche.

La loi Huriet décrit deux axes principaux qui révolutionnent la protection des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale.

- Elle établit l'obligation du recueil écrit du consentement des sujets. L'obtention de ce consentement libre, éclairé et express, préalablement à la réalisation de la recherche, nécessite une information antérieure de la personne sur la nature de l'étude, ses objectifs, les contraintes, voire les risques subis et le droit de refuser un engagement sans encourir la moindre responsabilité.

Pour que le choix de participation à une recherche médicale soit "moralement valide" et volontaire, plusieurs conditions doivent être réunies. Le choix doit être opéré par une personne capable de décision, possédant des informations claires et transparentes, et ne subissant aucune influence.

Dans le cadre de cette loi, la responsabilité du promoteur et de l'investigateur est entière et, en cas de préjudice, le patient est indemnisé.

- Le deuxième point concerne l'obligation de soumettre les protocoles de recherche à un Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale, appelé CCPPRB.

Dans la partie suivante, nous détaillons, plus en avant, la constitution et le rôle de ces comités auxquels nous attachons un intérêt tout particulier dans le cadre de notre étude.

I-3- Présentation des Comités Consultatifs de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale : les CCPPRB

I-3-1- La naissance des CCPPRB

C'est à travers la déclaration d'Helsinki que la première notion d'instances pluridisciplinaires, indépendantes, consultatives et compétentes au plan juridique, et auxquelles doivent être soumis les protocoles de recherche de toutes expérimentations sur l'être humain, voit le jour. On peut ainsi lire sur le rôle de ces comités d'éthique à la recherche : « *Le projet et l'exécution de chaque phase de l'expérimentation portant sur l'être*

humain doivent être clairement définis dans un protocole expérimental qui doit être soumis à un comité indépendant désigné spécialement à cet effet, pour avis et conseils. » [11]

La France est alors signataire de la déclaration d'Helsinki mais, jusque dans les années 1980, aucunes directives juridiques n'encadrent réellement les recherches biomédicales qui sont laissées, sans aucun contrôle, à la bonne conscience des médecins qui les conduisent [12]. Il faut attendre 1982 pour que la naissance du premier « bébé-épreuve » favorise, en 1983, la création, par décret du Président de la République, du Comité Consultatif National d'Éthique, le CCNE, qui est un organe permanent consultatif pour les problèmes posés par les sciences de la vie et de la santé.

Le 20 décembre 1988, la loi Huriet-Sérusclat, relative à la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales répond, enfin, aux vides juridiques de l'époque en matière d'expérimentation sur l'être humain, et instaure des Comités Consultatifs de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale, couramment nommés : les CCPPRB. Le premier CCPPRB voit le jour à Cochin, en 1991.

Le décret du 27 septembre 1990 portant application de la loi Huriet-Sérusclat [13] précise la constitution, l'organisation, l'agrément, le financement et le fonctionnement de ces instances autonomes, pluridisciplinaires. La loi définit clairement leur mode de composition ainsi que leur rôle mais reste plus évasive quant aux moyens qu'ils peuvent ou doivent mettre en oeuvre pour remplir leur fonction. Après plus de dix ans de fonctionnement et l'examen de plusieurs milliers de protocoles les CCPPRB peuvent de plus en plus être considérés comme des partenaires certes obligés, mais aussi utiles tant pour les chercheurs que pour les personnes se prêtant aux recherches.

I-3-2- La constitution des CCPPRB

Les CCPPRB sont composés de manière à garantir leur indépendance et leur pluridisciplinarité préservée par la diversité des compétences de leurs membres [11, 14]

Ils sont constitués de douze membres titulaires et de douze membres suppléants, soit vingt-quatre membres au total. La composition des membres titulaires et suppléants reste la même. Ainsi sur douze membres, dans les deux cas, les deux tiers des membres possèdent une compétence dans le domaine médical (quatre personnes ayant une qualification et une expérience approfondie en matière de recherche biomédicale dont trois médecins au moins, un médecin généraliste, deux pharmaciens dont un exerçant dans un établissement de soin et un(e) infirmier(ère), et le tiers restant se compose de personnes qualifiées en matière éthique, sociale, psychologique et juridique [13].

Il est à noter que le décret d'application du 27 septembre 1990 prévoit la possibilité que le membre compétent à l'égard des questions éthiques soit incarné par un représentant des principaux courants de pensées. Cependant, selon le législateur, la présence d'un membre sur douze dans ce domaine est trop peu représentative et elle pourrait, par ailleurs, altérer la nature du comité. Ainsi, lors de la modification de la loi Huriet-Sérusclat, apportée dans le cadre des lois de bioéthiques de 1994, il est spécifié que les représentants des courants de pensées n'auront pas leur place au sein d'un CCPPRB [11].

Seules les personnes indépendantes du promoteur et de l'investigateur peuvent valablement participer à une délibération du CCPPRB et les membres des CCPPRB sont bénévoles.

I-3-3- Le rôle et les missions des CCPPRB

Le CCPPRB joue un rôle fondamental dans la protection des personnes qui se prêtent aux recherches biomédicales. Ces instances ne sont pas plus des Comités d'Éthique que des Comités Scientifiques. Leurs avis doivent être motivés par des considérations éthiques et scientifiques et pourtant ils n'ont pas été mandatés pour décider de ce qui est ou n'est pas éthique, ni pour remettre en cause la manière dont le projet de recherche qui leur est soumis est abordé. Leur rôle consiste à assurer la protection des personnes qui participent à une recherche en prenant garde à ce que le respect de leur personne et de leurs droits soient honorés [15].

Dans cette perspective, leur mission est de veiller à l'application des directives et des conditions fixées par la loi Huriet-Sérusclat. Cette dernière est détaillée dans l'article L.1123-7 du Code de la santé publique, où il est déclaré que « *Le comité rend son avis sur les conditions de validité de la recherche au regard de la protection des personnes notamment la protection des participants, leur information avant et pendant la durée de la recherche et les modalités de recueil de leur consentement, les indemnités éventuellement dues, la pertinence générale du projet et l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en oeuvre ainsi que la qualification du ou des investigateurs.* » [16]

I-3-4- Le fonctionnement des CCPPRB

Il est à préciser que l'avis des CCPPRB est un avis consultatif, il ne possède ni un pouvoir décisionnel, ni un pouvoir de contrôle et, qui plus est, leur décision ne décharge nullement les intervenants de la recherche de leurs responsabilités. Cependant cet avis doit être sollicité pour toutes recherches réalisées sur des êtres humains. Ainsi l'investigateur se voit obligé par la loi et ses décrets de recourir à l'avis d'un CCPPRB mandaté dans la région où il exerce [11]. Il expose donc son projet de recherche au CCPPRB qui se réunit à sa convenance afin d'examiner son projet. Depuis l'intégration de la loi Huriet-Sérusclat aux lois de Bioéthiques du 25 Juillet 1994, l'investigateur ne peut présenter son projet de recherche qu'à un seul CCPPRB afin d'éviter des avis divergents sur un même projet.

Dans un premier temps, le CCPPRB assure un rôle administratif. Il s'attache à vérifier que le dossier est complet c'est-à-dire que les droits ont été payés et que tous les documents exigés sont effectivement joints au dossier [14]. Si ce dernier se révèle être incomplet, les pièces manquantes devront être fournies sous quatre semaines. Puis, dans un second temps, le CCPPRB vérifie que les dispositions requises par l'article L.1123-7 du Code de la santé publique, présenté ci-dessus, sont bien respectées. De ce fait, le CCPPRB s'exprime sur la qualité et la pertinence du projet de recherche, les garanties envisagées et fournies aux personnes se prêtant à la recherche, tout particulièrement en ce qui concerne l'information qui leur est communiquée et les modalités du recueil de leur consentement, le jugement du rapport bénéfice-risque et la protection renforcée pour les personnes qui auraient à intégrer une recherche sans bénéfice individuel direct (RSBID) [17].

A la fin de cette consultation, le comité rend un avis, en théorie à la majorité, sous un délai de cinq semaines qu'il transmet par écrit à l'investigateur. Les séances se déroulent à huit clos et les membres sont tenus de garder secrètes les informations dont ils ont connaissance à l'occasion de leurs fonctions. Certains CCPPRB assurent cependant une audition directe de l'investigateur [15].

Dans le cas d'un avis favorable, avant toute mise en œuvre de la recherche biomédicale sur l'être humain et sous un délai d'une semaine après détention de l'avis rendu par le CCPPRB, le promoteur a la tâche de communiquer à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) ou au ministre chargé de la santé, selon les cas, une lettre d'intention précisant les données essentielles de la recherche ainsi que l'avis du comité consulté. Bien que le ministre ou le directeur de l'Agence ait le pouvoir de s'opposer à l'avis favorable du CCPPRB en suspendant ou en interdisant la recherche, le promoteur a la possibilité de la mettre immédiatement en œuvre [11].

Si l'avis du CCPPRB s'avère être défavorable, ce dernier a l'obligation d'en aviser le ministre de la santé et le directeur de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, selon les circonstances

Le CCPPRB peut également formuler un troisième avis qui n'est ni favorable, ni défavorable mais qui correspond à une demande de correction du projet qui lui a été soumis.

I-3-5- Modifications apportées par le projet de loi relatif à la politique de santé publique

Dans le cadre de l'application de la directive européenne d'avril 2001 relative aux essais cliniques de médicament [18], le projet de loi relatif à la politique de santé publique modifie certaines dispositions de la loi Huriet-Sérusclat. En particulier, les CCPPRB perdent leur appellation et portent désormais le titre de Comités de Protection des Personnes, ou CPP.

Leur composition et leur statut sont amenés à être affirmées ou changées, si l'on se fie aux premières modifications apportées aux articles du Code de la santé publique les concernant [19].

En effet, il a été précisé clairement, dans l'article L.1123-2, qu'ils devront intégrer parmi leurs membres des représentants d'associations de malades ou d'usagers du système de santé.

De plus, leur avis ne sera plus consultatif, mais deviendra un avis décisionnel, à caractère délibératif puisque la recherche ne pourra commencer qu'après avis favorable du CPP. Désormais, il ne peut être passé outre à un avis défavorable du comité, y compris de la part de l'autorité compétente. Selon l'article L.1123-7 du Code de la santé publique, il est stipulé que « *le comité se prononce par avis motivé dans un délai fixé par voie réglementaire.* » Cependant, il est également établi, dans cet article, qu'« *en cas de faute du comité dans l'exercice de sa mission, la responsabilité de l'état est engagée* ». Cette précision allège la responsabilité du comité qui aurait pu être plus conséquente par la nouvelle nature de son avis favorable dorénavant nécessaire.

D'autre part, le rôle des CPP va évoluer vers des missions de contrôle, notamment, quant au recueil d'un nouveau consentement auprès des participants, après toute modification substantielle de la recherche qui subviendrait après le commencement de celle-ci, à l'initiative du promoteur, et qui, d'autre part, nécessite un avis favorable du comité. (Article L.1123-9 du Code de la santé publique)

De plus, le comité de protection des personnes doit également s'assurer que les personnes participant à la recherche ont bien été informées des événements et effets indésirables définis et qu'elles confirment leur consentement.

Ces événements et effets indésirables ainsi que tout fait nouveau intéressant la recherche ou le produit faisant l'objet de la recherche et qui est susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes qui s'y prêtent, doivent impérativement et sans délai être communiqués, par le promoteur, au comité de protection des personnes. (Article L.1123-10 du Code de la santé publique)

I-4- Le retour des résultats de la recherche aux participants

I-4-1- Les deux niveaux du retour de l'information vers le participant

La divulgation des résultats obtenus à l'issue d'une recherche peut exister à deux niveaux qu'il est important de préciser. Ainsi l'information peut être rendue sous la forme de résultats globaux ou bien individuels.

Les résultats globaux sont à différencier des résultats qui sont communiqués au travers de publications dans des revues scientifiques ou des journaux à comité de lecture et qui ont pour objectifs d'informer la communauté scientifique ou/et le grand public. Destinés et adaptés aux participants, ils reflètent les conclusions scientifiques déduites de l'étude réalisée sur l'ensemble de ses participants anonymisés et non identifiants.

Les résultats individuels, eux, sont propres à chaque participant et découlent de l'étude appliquée à chacun d'entre eux. Ils consistent à donner au sujet, de manière nominative, des résultats biologiques, cliniques ou para-cliniques le concernant et peuvent avoir des implications potentielles pour sa santé.

Ces deux aspects du retour des résultats sont à l'origine de diverses interrogations et discussions, qui seront développées ultérieurement.

I-4-2- Le contexte législatif du retour de l'information, issue des résultats de recherche, vers le participant

La loi du 4 mars 2002

La loi du 4 mars 2002 est venue ajouter des dispositions relatives aux résultats de la recherche. Ainsi il est stipulé dans l'article L.1122-1 du Code de la santé publique qu'« à l'issue de la recherche, la personne qui s'y est prêtée est informée des résultats globaux de cette recherche. » [20]. Monsieur Bernard Kouchner précise que cette disposition, souhaitée notamment par les associations de malades, s'inscrit dans une démarche plus générale visant à considérer les sujets participant à une recherche comme des collaborateurs actifs de cette recherche [21]. Ainsi il semble que la demande des associations de malades quant à une réglementation du retour des résultats de recherche, ait été entendue, prise en compte et soit à l'origine de la disposition intégrée par la loi du 4 mars 2002.

Dans l'article L.1111-2 du Code de la santé publique, la loi du 4 mars 2002 vient également affirmer que « lorsque, postérieurement à l'exécution des investigations (...), des risques nouveaux sont identifiés, la personne concernée doit en être informée, sauf en cas d'impossibilité de la retrouver. » Cette obligation d'informer, à posteriori, toute personne de

son état de santé pouvant s'appliquer à la recherche, ceci pose la question des résultats individuels. Les participants doivent-ils alors être informés de ces résultats les concernant tout particulièrement, et non pas exclusivement des résultats globaux ?

Les deux dispositions sont intégrées par la loi du 4 mars 2002 dans le livre du Code de la santé publique relatif à la protection des personnes en matière de santé. La première concernant les résultats globaux est établie dans le titre relatif aux "recherches biomédicales" et la seconde quant à une information à posteriori, dans le titre relatif aux "droits des personnes malades et des usagers du système de santé." Aucune précision n'est apportée quant à une éventuelle dérogation des dispositions relatives aux "recherches biomédicales" sur celles relatives aux "droits des personnes malades et des usagers du système de santé."

Pendant l'article premier du titre relatif "recherches biomédicales" stipule que « *les essais ou expérimentations organisées et pratiquées sur l'être humain (...) sont autorisés dans les conditions au présent livre* », ce qui, par conséquent, inclut les dispositions relatives aux "droits des personnes malades et des usagers du système de santé" et le participant à une recherche biomédicale étant d'autre part un usager du système de santé, il devrait être concerné par les dispositions protectrices des deux séries de texte. Ainsi, il paraît envisageable que l'obligation d'une information à posteriori puisse s'adapter au cas des personnes se prêtant à une recherche biomédicale.

En conclusion, outre la disposition instituant le retour des résultats globaux de la recherche vers le participant, il apparaît, de manière implicite, que certaines situations pourraient conduire à l'obligation d'un retour des résultats individuels [22].

Projet de loi relatif à la politique de santé publique

Le projet de loi relatif à la politique de santé publique vient modifier certaines dispositions de la loi Huriet-Sérusclat, dans le cadre de l'application de la directive européenne d'avril 2001. Certaines de ces modifications s'appliquent à l'article portant sur l'obligation d'un retour des résultats globaux, établi dans le Code de santé publique, par la loi du 4 mars 2002. Elles viennent s'inscrire au cœur de la discussion sur le retour des résultats individuels exposée dans le paragraphe précédent.

Ainsi, après quelques modifications du sixième alinéa de l'article L.1122-1 du Code de la santé publique apparaissant en gras, l'avant projet de loi proposait qu'il soit inscrit qu'« *à l'issue de la recherche, la personne qui s'y est prêtée a le droit d'être informée des résultats globaux de cette recherche, selon les modalités qui lui seront précisées dans le document d'information.* » En effet, la formulation de la loi du 4 mars 2002 semblait impliquer une obligation d'informer dans tous les cas, sans réserver la possibilité pour la personne de ne pas souhaiter cette information. Or, il a été considéré que certaines personnes peuvent ne pas souhaiter être à nouveau confrontées à un passé douloureux, d'autant que les résultats de l'étude peuvent n'être connus que très tardivement [23].

En première lecture de cet avant projet de loi, l'Assemblée Nationale vient ajouter les termes « *et individuels* » apposés à ceux de « *résultats globaux* », impliquant ainsi le droit d'information quant aux résultats individuels.

Cependant, le Sénat adopte, en première lecture, un amendement qui vise à supprimer le terme “ individuel ” ajouté précédemment. En effet, il a été considéré, après un long débat opposant néanmoins plusieurs avis contradictoires, que la notion de résultats individuels n’a pas de légitimité dans le cadre d’une recherche, les résultats d’une recherche étant toujours globaux et issus d’une collection de données individuelles agrégées et non pas de résultats individuels [23]. Il a été noté que l’Assemblée Nationale a légitimé sa modification par le fait que certaines informations, concernant directement les personnes qui se prêtent à des recherches, peuvent être effectivement produites au cours de cette dernière. Néanmoins, il a été relevé que des règles prévues par la loi du 4 mars 2002 s’appliquaient déjà à ce cadre d’informations individuelles, disposant que « *toute personne a accès à l’ensemble des informations concernant sa santé.* » [23]

Le texte adopté par l’Assemblée Nationale, en seconde lecture, le 27 avril 2004, vient à nouveau proposer la communication des résultats individuels aux participants, mais en précisant que cela s’applique à ceux qui en font la demande.

Au vue de ces différentes modifications, sous réserve de l’avis du Sénat et dans l’attente de l’adoption définitive du texte, il est stipulé qu’ « *à l’issue de la recherche, la personne qui s’y est prêtée a le droit d’être informée des résultats globaux de cette recherche, selon les modalités qui lui seront précisées dans le document d’information. A sa demande, lui sont également communiqués les résultats individuels de la recherche.* » [19]

I-4-2- La complexité du retour des résultats de la recherche aux participants

La divulgation des résultats : entre bénéfices et dangers

Une recherche biomédicale repose sur trois principes éthiques inaliénables que sont le respect de la personne, la bienfaisance et la justice. Pour certains, le retour des résultats d’une recherche aux participants relèverait du respect de ces derniers [24]. Ainsi, la communication des résultats de la recherche apparaît être un droit des participants. Cependant, la divulgation des résultats peut être tout aussi bien bénéfique que dangereuse pour les participants [25].

La communication des résultats permet de mettre en évidence le rôle central du participant au sein d’une recherche et de le considérer comme un partenaire, à part entière, de chaque étape de l’étude et non comme un moyen. D’autre part, par ce retour, le participant reçoit une reconnaissance, un signe de gratitude qui valorise l’investissement altruiste de sa personne dans la recherche et qui diminue le sentiment d’exploitation qu’il pourrait ressentir à l’égard du chercheur.

D’un autre point de vue, plus utilitaire, la divulgation des résultats peut apporter des informations utiles pour améliorer la qualité de vie, diminuer le risque de futurs préjudices et, en favorisant le dialogue, améliorer la relation médecin-patient et permettre une meilleure prise en charge.

La communication des résultats peut également augmenter la confiance que ces derniers ont envers les chercheurs et la recherche. Ces conséquences sur le rapport des participants à la recherche ne peuvent que renforcer leur adhésion, la valorisation de la recherche et de son impact, notamment sur la santé, ne pouvant qu’apporter un bénéfice pour la société.

Cependant, le partage des résultats de recherche recèle certains dangers et effets néfastes pour les participants qu'il est pertinent de prendre en compte. Ainsi, il est envisageable de penser que le temps de l'annonce des résultats, souvent bien des années après l'inclusion dans la recherche, peut entraîner chez la personne concernée une détresse émotionnelle ou bien un refus de se remémorer d'anciennes émotions découlant du traitement subi dans le cadre d'essais cliniques ou bien de la maladie elle-même. La situation se révèle d'autant plus compliquée dans le cadre d'essais randomisés, de maladies graves où dans le contexte d'un décès du participant qui confronte la famille à une lourde charge émotionnelle.

Les questions soulevées dans le cadre du retour des résultats

La requête, des participants aux protocoles de recherche, à être plus amplement impliqués au déroulement des recherches se révèle être de plus en plus pressante et présente et s'étend à une demande d'information des résultats obtenus à l'issue des études. Ainsi, à la suite des revendications de certaines associations de malades, la loi du 4 mars 2002 a établi une obligation d'un retour des résultats globaux. Actuellement le débat repose sur la communication au participant de ses résultats personnels.

Le TRT-5, qui est un groupe inter-associatif de huit associations françaises de lutte contre le sida, propose, avec ferveur, un amendement au projet de loi relatif à la politique de santé publique qui ajouterait à ce droit d'être informé des résultats globaux de la recherche, celui de connaître les résultats individuels de cette dernière [26].

Bien que ce droit des personnes qui se sont prêtées à un protocole apparaisse légitime en soi, les dangers que recèlent la divulgation des résultats d'une recherche, amène, de facto, à réfléchir plus en avant sur les précautions et les directives éthiques qui seraient à envisager et préciser afin de répondre, lors de ce retour, aux attentes des participants, à leurs espoirs tout en les protégeant et en évitant les conséquences anxiogènes de certains résultats susceptibles de les atteindre.

En ce qui concerne les résultats globaux, même si il existe, depuis deux ans, une obligation de communiquer ces résultats aux participants d'une recherche, les modalités de ce retour ne sont en rien précisées et ce vide soulève certaines interrogations, dans le domaine de la pratique, qui nécessitent de plus amples réflexions et discussions [27].

Dès lors que la communication des résultats globaux est envisagée, il s'avère nécessaire d'anticiper l'éventualité d'un retour des résultats individuels. En effet, les participants, une fois informés des résultats globaux de la recherche, peuvent chercher à s'identifier à ces résultats et connaître les informations qui s'appliquent personnellement à leur cas et qui découlent de ce savoir généralisable. Or toute la difficulté réside justement en ce passage de la recherche aux soins, les résultats individuels par définition ayant comme objectif de pouvoir s'intégrer à une démarche de prise en charge médicale.

Les problématiques reposant sur la perspective d'un retour des résultats individuels prend tout son sens dans le cadre notamment de recherches pharmacogénétiques qui ont une finalité individuelle, mais dont l'intégration dans une prise en charge médicale se révèle être incertaine.

D'autre part, dans le cadre d'étude génétique, les résultats personnels, au-delà de l'individu lui-même, peuvent avoir un impact de dimension familiale.

Jusqu'alors aucune obligation n'encadre l'opportunité d'un retour éventuel des résultats individuels et les modalités de leur communication aux participants.

Les recommandations du NBAC américain (National Bioethics Advisory Commission) donnent, comme axe de réflexion, que le retour des résultats personnels au participant doit être exceptionnel et doit être explicité précisément dans le cadre du protocole de recherche.

Quatre conditions doivent alors être validées. Les résultats doivent être scientifiquement validés et confirmés et ils doivent représenter une implication significative sur la santé de l'individu. Qui plus est, des moyens pour améliorer, prévenir ou guérir doivent exister et une référence médicale, ou conseil, doit être fourni [28].

Cependant, les débats menés dans le cadre du projet de loi relatif à la politique de santé publique témoignent de la sensibilité et de la complexité du contexte des résultats individuels. Même si le droit des patients à les recevoir s'avère, prochainement, inscrit dans les textes, il ne semble pas que la définition des circonstances et des modalités d'un tel retour soit envisagées. Et pourtant il apparaîtrait indispensable que ces points soient un peu plus pensés.

Le rôle des comités d'éthique de la recherche : contribuer à la communication des résultats d'une recherche ?

Un point de vue intéressant est développé dans la littérature internationale quant à l'avantage que reflèterait l'intervention des comités d'éthique de la recherche dans la communication des résultats d'un essai, aussi bien au niveau global [29], qu'individuel [25].

La communication des résultats d'une recherche se révèle être fondamentale, permettant de répondre à l'exigence éthique des valeurs sociales, d'acquérir un savoir précieux et évaluable, et d'autre part de reconnaître la motivation altruiste des participants à une recherche et de respecter leur droit à être informé des résultats de l'étude à laquelle ils se sont prêtés.

Les comités d'éthique de recherche pourraient jouer un rôle, non seulement dans l'acceptation d'un protocole et de ses amendements, mais également dans la poursuite et la surveillance de la recherche jusqu'à sa fin, ce qui intégrerait la charge de la divulgation des résultats. Ainsi ces comités devraient avoir pour charge d'obtenir des investigateurs qu'ils assument la responsabilité de cette communication des résultats et, de ce fait, de s'assurer que, dans le projet initial que ces derniers présentent au comité, il soit intégré des renseignements sur la manière dont ils proposent de communiquer les résultats de leur recherche. De plus, il a été pensé que le comité d'éthique ne devrait pas valider de recherche qui imposerait des entraves contractuelles à la délivrance des résultats et qui ne prévoirait pas d'enregistrement de l'étude dans un registre centralisé [29].

Le rôle des comités d'éthique de la recherche est également envisagé dans le cadre d'un suivi régulier des essais jusqu'à ce que les premières données, issues de ces derniers, ne soient communiquées, l'activité d'une recherche se révélant incomplète jusqu'à ce que ses résultats ne soient rendus publiques. Dans certains pays, comme le Canada, les comités d'éthique de la recherche assurent un suivi de la recherche grâce à une évaluation annuelle.

Bien que ces directives paraissent appropriées et judicieuses en théorie, la pratique semble encore peu propice à une telle adaptation. Une étude internationale met, en effet, en évidence le manque de moyens et de temps dont disposent les comités d'éthiques de la recherche afin de se charger de telles missions [30]. Il a été mis en exergue que parmi 158 essais cliniques, soumis, en 1997, à un comité d'éthique de la recherche espagnol, seul 27%

ont été présentés lors de congrès scientifiques et 31% ont abouti à des articles de presse ou des publications dans des journaux à comité de lecture.

I-5- Exemple d'une étude pharmacogénétique, mise en place dans le domaine du sida

I-5-1- Présentation de l'étude pharmacogénétique mise en place dans la cohorte APROCO

Les prémisses et l'évolution d'une lutte contre une des grandes maladies infectieuses de la fin du XXI^{ème} siècle : le sida

En 1981, une épidémie inhabituelle de pneumonie chez les jeunes homosexuels est découverte par un médecin de Los Angeles. Un an après cette nouvelle pathologie, dont la cause reste inconnue, est nommée Acquired Immuno-deficiency Syndrome (AIDS) traduit en français par le terme de Syndrome Immunodéficitaire Acquis (SIDA). C'est, en 1983, que le premier virus à l'origine de cette déficience immunitaire (VIH) est identifié, en France, par le Pr. Luc Montagnier entouré de son équipe de l'Institut Pasteur.

En l'espace de quelques années, le sida s'est imposé comme la plus redoutable et redoutée des maladies infectieuses de la fin du XXI^{ème} siècle. Cette infection a eu un impact sans précédent sur les pensées collectives et les activités socio-politiques.

Cette maladie transmissible est particulièrement grave parce qu'il n'existe aujourd'hui aucun traitement qui permette d'irradier complètement le virus, qui en est l'origine.

Même si de nos jours aucun vaccin n'est disponible pour les malades, des traitements en constante évolution se sont développés au cours des deux dernières décennies. La première molécule antirétrovirale, l'AZT qui est un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse du virus, est commercialisée en 1987 et apporte une amélioration clinique des patients malheureusement limitée dans le temps. Les bithérapies vont prendre le relais dans les années 1994-1995. En associant dans leur traitement deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse du virus, elles se révèlent être plus efficaces que les monothérapies car plus puissante en terme de diminution de charge virale. Cependant d'un point de vue historique, les monothérapies et les bithérapies apparaissent insuffisantes [31].

L'arrivée sur le marché en 1995-1996, des inhibiteurs de protéases donne naissance à la trithérapie, qui a pour objectif d'attaquer le virus sur plusieurs fronts moléculaires, évitant ainsi les phénomènes de résistance. Cette association de deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et d'un inhibiteur de protéase du virus montre des résultats étonnants en améliorant considérablement l'efficacité des traitements. La trithérapie permet ainsi une chute de la charge virale, une augmentation des LCD4 et une diminution impressionnante du taux de mortalité [31].

Malheureusement ces thérapies restent très onéreuses et impliquent de nombreuses conséquences. Ainsi la diminution du taux de mortalité va entraîner une augmentation du nombre de personnes séropositives. D'autre part, en plus des résistances aux traitements développées par le virus qui mute continuellement, les thérapies sont très lourdes, difficiles à supporter et à respecter. Des syndromes de redistribution des graisses et de maladies

métaboliques lipidiques et glucidiques, ainsi qu'un risque élevé d'accidents coronariens [32-35] sont notamment répertoriés parmi les effets secondaires observés.

Une observance optimale des traitements est une condition nécessaire au succès des multithérapies [36]. Cependant, à long terme, elle reste difficile à respecter pour un nombre non négligeable de malades. Tout d'abord liés au nombre important de comprimés à prendre quotidiennement, ces problèmes d'observance sont de plus en plus liés avec le temps aux effets secondaires de certaines molécules qui se révèlent décourageants pour les patients.

Contre toutes attentes, la trithérapie ne s'est pas révélée être le "remède miracle" qui aurait pu venir à bout de cette infection mortelle et destructrice. Mais la lutte contre l'expansion du sida se poursuit grâce aux tests de dépistage, à l'usage des préservatifs, aux campagnes d'information sur les risques de contamination et à l'investissement toujours plus important des associations telles que Act Up Paris, AIDES, Arcat, etc...

En parallèle, de nombreux domaines scientifiques innovants se créent et se développent tels que le domaine de la pharmacogénétique. En effet, un certain nombre de gènes, impliqués dans la résistance au VIH et dans la vitesse de progression de la maladie, et mis en évidence au cours de ces dernières années, semblent intéressants à étudier dans les recherches de ce domaine qui visent à améliorer l'emploi des médicaments en les adoptant à l'individu et à prévoir les effets indésirables graves afin de les éviter.

L'exemple du gène du récepteur aux chimiokines CCR5 est particulièrement saisissant. Ce récepteur est impliqué dans l'entrée du virus (VIH-1) dans les lymphocytes. Un variant du gène CCR5 a été identifié sous sa forme hétérozygote présentant un allèle non muté et un allèle avec une délétion de 32 résidus. Cette hétérozygotie se caractérise, au niveau clinique, par un retardement du déclenchement du sida. D'autre part, l'état homozygote de cette délétion du gène CCR5 entraîne une résistance accrue au virus [37, 38].

Une recherche pharmacogénétique au cœur de la cohorte APROCO

➤ *Présentation de la cohorte APROCO devenue aujourd'hui la cohorte APROCO-COPILOTE*

Pour une meilleure connaissance physiopathologique, thérapeutique et épidémiologique de l'infection par le VIH, des études se basant sur des cohortes de malades ont vu le jour.

Dans cette perspective, la cohorte APROCO (AntiPROtéase Cohorte) se crée en avril 1997 sous l'initiative de l'ANRS en tant que promoteur et sous la directive et la surveillance des investigateurs principaux, les Professeurs Catherine Leport et François Raffi.

Dès le 15 mai 1997, cette cohorte inclut des patients infectés par le VIH et qui débutent un traitement avec des inhibiteurs de protéase (ou antiprotéases) dans le contexte de la pratique actuelle des prescriptions. Elle prouve son originalité par son étude unique, prospective et multicentrique qui évalue, au-delà de l'évolution précoce des marqueurs virologiques et immunologiques et de leurs déterminants, les désordres métaboliques et leur impact ainsi que l'observance des traitements qui représentent des paramètres essentiels pour le choix des stratégies thérapeutiques initiales et/ou de relais [36]. Ces objectifs nécessitent un suivi clinique et biologique régulier des patients et la mise en place d'une plasmathèque accompagnée de l'analyse de tout un ensemble de facteurs sérologiques

Un comité de pilotage a reçu la mission de s'assurer du bon fonctionnement de l'étude APROCO et de débattre de sa progression et de ses difficultés au cours de réunions qui ont lieu plusieurs fois dans l'année. Ce comité de pilotage est composé des investigateurs principaux, de coordonnateurs méthodologistes, virologues, pharmacologues, spécialisés en sciences sociales, de statisticiens et d'attachés de recherche clinique.

Sur les 1281 patients inclus initialement et se répartissant dans 49 centres, en octobre 2002, un peu plus de 1000 participants sont toujours suivis. L'enquête sociologique sur l'observance est menée à partir d'un auto-questionnaire auquel les patients sont invités à répondre lors de chacune de leurs visites médicales et qui a pour objectif d'apprécier la façon dont les patients perçoivent leur observance au traitement, les effets qu'ils lui attribuent et les conséquences sur la qualité de leur vie. Les trois premiers auto-questionnaires sont présentés aux patients dans un intervalle de temps restreint dès l'inclusion, au bout du premier mois et du quatrième (M0, M1, M4) puis de manière plus espacée au cours du temps tous les huit mois (M12, M20).

Face à la persistance du VIH et l'enjeux des traitements antirétroviraux qui cependant nécessitent une observance rigoureuse et une prise quotidienne de médicaments, les acteurs de la cohorte APROCO, convaincus du recueil de données sur le long terme, décident de mettre en place une étude qui prendrait le relais de l'étude APROCO. L'étude COPILOTE (Cohorte de patients mis sous inhibiteurs de Protéase : suivi Long Terme) démarre alors au printemps 2003. Le but est d'étudier les déterminants liés à l'observance et à la tolérance des traitements antirétroviraux jusqu'à dix ans après la mise sous inhibiteurs de protéase des participants infectés par le VIH. Le suivi des patients suit le schéma de la prise en charge habituelle avec une visite tous les quatre mois et un bilan plus complet une fois par an.

Le passage d'APROCO vers COPILOTE introduit l'obligation d'une information des patients sur le nouveau projet et un recueil de leur consentement pour leur participation renouvelable et initialement prévue pour trois ans.

En octobre 2003, la moitié des patients des 46 centres participant à APROCO ont adhéré au projet COPILOTE. Un travail important est à fournir pour essayer d'inclure l'autre moitié des patients avant la fin de l'année 2003 [39].

➤ *La recherche pharmacogénétique de la cohorte APROCO : le projet DNathèque et la composition de son comité de suivi*

Afin d'étudier l'impact des polymorphismes génétiques sur la réponse et la tolérance au traitement chez les patients infectés par le VIH et mis sous inhibiteurs de protéase, il a été proposé aux membres de la cohorte APROCO de participer à une étude pharmacogénétique. Cette étude de variations génétiques individuelles a pour espoir d'adapter les traitements aux variations génétiques individuelles et d'anticiper les susceptibilités particulières des patients [39] Elle repose sur la constitution d'une banque d'ADN, qui est mise en place à partir de décembre 2001, après l'avis favorable du CCPPRB de Cochin pour cette étude avec bénéfice individuel direct. [40]

A la clôture des prélèvements en novembre 2003, 694 patients de la cohorte ont accepté d'y participer.

Le groupe d'étude APROCO a souhaité, dès le début de la recherche, mettre en place un comité de suivi de la DNAtèque, différent du comité de pilotage de l'étude APROCO-COPILOTE et réunissant, à côté des professionnels directement impliqués dans le projet, des représentants du promoteur mais également des professionnels spécialistes d'autres domaines tels que des juristes, des représentants d'associations de patients ou bien encore des personnes qui interviennent dans le cadre d'une réflexion éthique [40]. Cette pluridisciplinarité a pour but une plus grande transparence dans l'évolution et le contrôle de ce projet. Les réunions du comité de suivi se déroulent approximativement tous les trois mois, sous la direction des investigateurs principaux du projet. Une des missions du comité est de sélectionner les projets concernant les gènes qui seront étudiés.

Afin de tenir les participants informés de la cohorte et des diverses avancées de l'étude proposée, une gazette intitulée *A propos... ...d'APROCO* puis *A propos... ... d'APROCO-COPILOTE* est éditée une fois par an et insérée au sein d'un document d'information adressé aux médecins des centres. Ainsi le bulletin n°11 est sorti en octobre 2003 confirmant le lancement de l'étude COPILOTE et précisant le déroulement de la cohorte et du projet de sa banque d'ADN.

I-5-2- Questionnement préalable du comité de suivi de la banque d'ADN sur le retour des résultats de l'étude mise en place au cœur de la cohorte APROCO-COPILOTE

Le comité de suivi de la banque d'ADN a pour mission d'accompagner, au cours de ces diverses réunions, les questionnements progressifs qui se posent quant aux études de marqueurs génétiques et de veiller à ce qu'une information appropriée soit délivrée en parallèle aux patients.

La question du retour des résultats s'est, doré et déjà, profilée au cœur des débats menés par ce comité, pour lequel elle représente une des principales préoccupations, face aux implications potentielles, dans la prise en charge médicale, que peut avoir la découverte de certaines informations.

En ce qui concerne ce retour des résultats, il apparaît primordial pour les professionnels de se concentrer sur le bénéfice que la recherche peut potentiellement apporter aux patients infectés par le VIH qui ont accepté d'être intégrés à l'étude. Ainsi face à cette notion de bénéfice et à l'incertitude de l'impact des résultats, le comité a décidé de diriger ces réflexions sur trois étapes clés du retour des résultats depuis le moment de l'inclusion jusqu'à l'issue de la recherche [27].

La première étape repose sur l'information qui est communiquée aux participants sur le retour des résultats, lors du recueil de leur consentement au moment de l'inclusion. Ainsi, face à l'obligation du rendu des résultats globaux de recherche imposée par la loi du 4 mars 2002, il est précisé, dans la note d'information aux participants, que « des résultats concernant l'utilisation de l'ADN extrait de vos cellules et ayant des conséquences immédiates pour votre prise en charge vous seront transmis par le médecin qui vous suit. »

De plus, les professionnels ont tenu à laisser la possibilité aux participants de formuler leur désir d'accéder ou non aux résultats de la recherche. La liberté de ce choix s'est révélée judicieuse face à l'ignorance de l'impact des résultats et des souhaits des patients et a été vivement soutenu par le TRT-5, qui souhaiterait que le participant ait un rôle d'acteur dans ce contexte. Ainsi, les différentes personnes, auxquelles une feuille de consentement a été

communiquée, dans l'objectif d'une éventuelle participation à la banque d'ADN, ont pu y lire : « Les études de certains gènes peuvent apporter des résultats dont les conséquences sur mon traitement ne sont pas immédiates, mais à plus lointaine échéance. Je souhaite ou ne souhaite pas, (rayer la mention inutile), être informé de tels résultats. Afin d'être tenu informé de ces résultats, je transmettrai tout changement de coordonnées me concernant, ou j'indiquerai ci-après les coordonnées d'un médecin chargé de me les transmettre », et répondre en conséquence.

La seconde étape concerne la sélection des marqueurs génétiques qui est une priorité tout au long de la recherche pour le comité. En effet, face à la faible quantité des échantillons et leur préciosité, les professionnels s'appliquent à réaliser les choix les plus pertinents pour les patients en tenant compte d'une part des avancées scientifiques et d'autre part du meilleur bénéfice qui pourrait être offert aux participants sur le plan clinique. Afin de tenir les patients informés de leur choix, les professionnels ont souhaité leur distribuer lors des visites de suivi un bulletin d'information annuel adressé aux médecins mais qui comporte un volet destiné aux patients.

Enfin la question du retour des résultats à l'issue de la recherche a été posée et réfléchi dès le début du protocole, précédant de loin la clôture du recueil des prélèvements et les analyses ultérieures. Il est apparu important pour le comité que cette réflexion soit menée bien avant les premiers résultats, les directives sur le retour de ces derniers, tout aussi bien globaux qu'individuels, n'étant que peu définies et n'orientant vers aucune lignes de conduites particulières.

Après de longues discussions, les professionnels ont opté pour que les résultats globaux soient diffusés par l'intermédiaire du volet du bulletin d'information réservé aux patients. L'utilisation de cet outil a, tout de même, engendré des questionnements quant à l'accès à ce volet par tous les patients qui n'est pas forcément évident, ainsi que le choix de ces derniers à le lire et le problème de linguistique et de compréhension des informations qu'il renferme. D'autre part, ce moyen de communication avait pour but de favoriser une information orale des résultats globaux assurée par le médecin, lors des visites de suivi.

La question du retour des résultats individuels de cette étude pharmacogénétique s'est également révélée être une interrogation pressante. Au travers d'un questionnaire destiné aux patients de la cohorte APROCO, les attentes en matière de retour des résultats de 125 patients ont pu être évaluées et il s'avère que 71% d'entre eux désirent avoir un retour individualisé des résultats [27-41].

Les membres sont alors partagés entre des avis favorables à l'information des participants sur leur possibilité d'accéder à leurs résultats personnels et à la création d'un véritable partenariat avec eux, et les avis qui restent réticents à cette éventualité par souci de protection des patients.

I-6- Problématiques de l'étude

Dans le cadre de notre projet, nous avons abordé la problématique du retour des résultats sous deux angles différents :

- par le suivi des premiers questionnements sur la perspective d'une communication des résultats globaux et individuels et de ses modalités, du comité de suivi de la banque

d'ADN de l'étude pharmacogénétique, mise en place au cœur de la cohorte APROCO-COPILOTE,

En effet, l'arrivée des premiers résultats de marqueurs génétiques représentant l'opportunité d'aborder la question du retour de ces résultats, de manière pratique et concrète, il nous est donc apparu pertinent de savoir ***comment les professionnels appréhendent cette question et comment ils la gèrent.***

- par ailleurs, afin de compléter les travaux effectués, sur cette question, avec l'exploration des points de vue des participants [41] et des professionnels [42], nous avons cherché à connaître le point de vue des membres des CCPPRB.

Ainsi, notre optique est de percevoir ***quel rôle les membres des CCPPRB pensent tenir quant au retour des résultats de recherche, et comment, selon eux, les modalités de ce retour peuvent être envisagées et les questions, attendant à la protection des personnes, pensées et organisées.***

Methodologie

II-1- Evaluations des pratiques

II-1-1- Observation de la mise en place du retour des résultats dans le cadre de l'étude pharmacogénétique de la cohorte APROCO-COPILOTE

Afin de répondre à la problématique présentée dans l'introduction et ainsi d'entrevoir la manière dont le retour des résultats peut être envisagé en pratique et quelles questions cela pose aux professionnels, nous avons participé aux réunions du comité de suivi de la banque d'ADN d'APROCO-COPILOTE.

En assistant à ces séances, l'objectif était d'entrevoir les questions auxquelles sont confrontés les professionnels du comité de suivi face au rendu des résultats obtenus par l'étude qu'ils ont mise en place et les décisions et les dispositions qu'ils prennent afin de répondre aux difficultés qu'ils rencontrent.

Des prises de notes personnelles et les comptes-rendus de ces réunions, nous ont permis de retracer la trame des dialogues échangés et les différentes idées et remarques qui ont été formulées lors de ces débats.

D'autre part, cette évaluation des pratiques s'inscrit dans la prolongation des travaux effectués, successivement, au cours des deux années précédentes, dans le cadre de deux DEA [41, 42] et qui intégraient également une observation des réflexions et des investigations du comité de suivi de la banque d'ADN d'APROCO-COPILOTE.

II-1-2- Présentation des résultats

L'observation, que nous avons menée au cours de ces séances, nous a donné la possibilité de dresser un calendrier de l'avancée de la constitution et de l'utilisation de la banque d'ADN et de mettre en exergue les différentes thématiques et problématiques, aussi bien scientifiques, pratiques, qu'éthiques, abordées par les professionnels, notamment sur les premières analyses effectuées et leur impact sur la perspective d'un retour des résultats de cette étude aux participants.

II-2- Enquête par entretiens semi-directifs

II-2-1- Pourquoi avoir choisi de réaliser des entretiens semi-directifs ?

Le choix de la méthodologie pour notre seconde problématique s'est tourné préférentiellement vers l'entretien semi-directif. Il nous est apparu qu'un questionnaire à réponses simples était trop restrictif et impersonnel pour constituer une méthodologie en accord à notre questionnement.

Notre objectif étant de connaître la conception des professionnels quant aux modalités du retour des résultats et aux questions attendant à la protection des personnes qui interviennent dans le cadre de ce retour et, ultérieurement, d'analyser leurs choix, leurs points de vue et

leurs attitudes, l'entretien semi-directif, nous a semblé être la méthodologie qui répondait au mieux à ces ambitions.

Un entretien semi-directif se compose, en effet, de questions fermées et de questions ouvertes. Les questions ouvertes permettent d'obtenir une réponse précise à la question posée mais également de laisser libre cours à la pensée de l'interlocuteur, d'élargir ses champs de réflexion et de recueillir des informations inattendues et enrichissantes. Les questions fermées amènent à un équilibre. Elles amènent à réaliser un choix entre plusieurs réponses proposées et restreignent ainsi les réponses de l'interlocuteur sur des aspects quantitatifs qu'ils n'auraient pas forcément abordés auparavant.

De plus, ce mode de recueil nous a paru intéressant car il permet, par son interaction directe avec l'interlocuteur, une plus grande spontanéité des réponses de ce dernier. Les informations qui sont communiquées n'en sont que plus représentatives de l'expérience du professionnel et de son ressenti.

Par ailleurs, nous voulions également avoir la possibilité d'intervenir dans le cas où une réponse nous apparaîtrait incomplète, imprécise ou bien en décalage par rapport à l'interrogation de la question à laquelle elle renvoie.

II-2-2- Justification du choix des interlocuteurs et présentation de leur identité

Il nous est apparu intéressant, face aux questionnements intervenant dans le contexte du retour des résultats de recherche aux participants, de connaître l'opinion des membres des comités qui rendent un avis consultatif sur les protocoles de recherches biomédicales et ont un rôle principal pour la protection de la personne, au cours du premier temps de la recherche. Ainsi nous avons pris le parti d'interroger des membres de CCPPRB.

Le CCPPRB de Cochin est le Comité d'Ethique qui a donné son accord au projet de la DNathèque APROCO. De ce fait, nous l'avons choisi pour notre étude, qui s'appuie sur les recherches pharmacogénétiques et plus généralement sur les recherches qui impliquent des marqueurs génétiques. Puis, nous avons choisi d'intégrer, à notre projet, les membres du CCPPRB de Necker qui ont eu également à rendre des avis sur des études génétiques.

II-2-3- Description de la mise en place du guide d'entretien

A travers cette étude, nous souhaitons recueillir, dans le cadre de recherches impliquant des marqueurs génétiques, l'avis de membres de CCPPRB sur la problématique suivante : "Quel rôle, les membres des CCPPRB, pensent-ils tenir, quant au retour des résultats de recherche, et comment les modalités de ce retour peuvent-elles être envisagées et les questions, attendant à la protection des personnes, pensées et organisées ?"

Les questions de l'entretien semi-directifs ont donc été élaborées de manière à répondre au mieux aux différents aspects de cette problématique, qui est construite autour du retour des résultats de recherche aux participants, et à mieux comprendre les missions des CCPPRB dans ce domaine.

L'entretien semi-directif se compose de 20 questions qui sont regroupées en différentes parties. La première partie a pour but de connaître *l'expérience des membres interrogés en ce*

qui concerne les études en génétiques, la seconde leur perception du rôle des CCPPRB, la troisième propose une approche générale de la question du retour des résultats, la quatrième développe une approche de la question du retour des résultats selon qu'ils soient globaux ou individuels, la cinquième s'intéresse aux missions des CCPPRB actuelles et futures quant à la question du retour des résultats et la sixième, et dernière partie, traite du retour des résultats face aux modifications des lois de l'encadrement de la recherche.

Le CCPPRB de Cochin ayant rendu un avis sur le projet de DNAtèque mis en place dans la Cohorte APROCO, afin de respecter le principe de confidentialité auquel sont tenus les membres de ce CCPPRB, les questions ont reçu l'accord de l'investigateur principal, le Pr. C. Leport de la Cohorte APROCO, et celui de la présidente du CCPPRB de Cochin.

II-2-4- Présentation de la prise de contact avec les membres des CCPPRB et des relances effectuées

Chacun des membres des deux CCPPRB, que nous désirions intégrer à notre étude, ont reçu un email leur demandant si ils souhaitaient participer à notre projet et nous accorder un peu de leur temps afin de répondre aux questions de notre entretien. L'email était envoyé avec une lettre d'information transmise en pièce jointe.

Cette lettre d'information présentait, dans un premier temps, le laboratoire d'éthique médicale, les directeurs et co-directeurs du mémoire et les publications déjà réalisées sur le sujet que nous traitons, à savoir le retour des résultats de recherche aux participants.

Cette présentation a été complétée par des précisions concernant l'étude réalisée, le cadre dans lequel elle s'inscrit ainsi qu'un bref résumé de son sujet, le but de l'entretien semi-directif intégré à cette étude, la problématique à laquelle il répond, la justification du choix des personnes interrogées et leur possibilité de répondre aux questions de l'entretien par email, si elles se trouvaient dans l'impossibilité de se libérer pour une entrevue.

Des détails plus pratiques sur l'entretien étaient également communiqués quant à, notamment, sa durée, le maintien de l'anonymat de l'identité des interlocuteurs lors de l'analyse des résultats et la demande d'un éventuel enregistrement de l'entretien afin de faciliter l'analyse des réponses délivrées.

Afin de contacter les membres du CCPPRB de Cochin, nous nous sommes adressé à la présidente de ce comité, Madame Corinne Guérin, qui nous a communiqué les adresses email de quinze d'entre eux. Initialement, c'est-à-dire après le premier envoi de notre requête, sur ces quinze membres, dix réponses ont été obtenues, dont sept favorables à notre demande d'entrevue pour un entretien, une avec une préférence pour une réponse par email et une négative pour cause de départ de la région parisienne. Une première relance a été effectuée, deux mois après, auprès des membres qui n'avaient donné aucune réponse et une nouvelle réponse favorable a été recueillie. La seconde relance, réalisée un mois après la première, n'a été suivie d'aucune autre réponse.

Un membre, pour lequel nous ne possédions pas de coordonnées électroniques mais téléphoniques, a également été contacté et a souhaité participer à notre étude.

Ainsi sur les seize membres avec lesquels nous avons pris contact, dix ont finalement consenti à participer à notre étude. Cependant, un entretien réalisé n'ayant pu être enregistré suite à une mauvaise manipulation du dictaphone, neuf de ces dix entretiens, soit 56%, entrent en compte dans notre étude.

Au début de la mise en oeuvre de cette méthodologie, il avait été envisagé de ne prendre contact qu'avec les membres du CCPPRB de Cochin. Cependant, confronté à un nombre faible et insuffisant d'entretiens réalisables, nous avons pris la décision d'élargir notre cercle d'interlocuteurs et d'inclure les membres du CCPPRB de Necker. Les coordonnées des vingt-trois membres de ce CCPPRB, nous ont été confiées par sa secrétaire, Madame Danièle Depret-Rius. Un de ces membres se révélant être une personne qui s'est prononcée sur la mise en place de notre projet, en tant que directeur du DEA, dans le cadre duquel notre mémoire est réalisé, nous avons choisi de ne pas l'intégrer à notre étude pour que cette dernière ne soit pas biaisée par les connaissances qu'il détenait.

Sur les dix-huit membres contactés par email, neuf réponses ont été recueillies, dont sept qui se sont révélées être favorables à notre demande, une d'un membre qui a précisé ne plus être membre du CCPPRB depuis un an et qui n'a pas été intégré à notre étude et une dernière d'un professionnel qui préférerait répondre par email. Puis après une première relance, quinze jours après, deux nouvelles réponses favorables ont été obtenues et une troisième défavorable le membre n'ayant pas de temps à nous consacrer. Nous nous sommes chargés de téléphoner à cinq membres de ce CCPPRB, qui ne possédaient pas d'adresse email, afin de leur présenter notre projet et de leur demander si ils accepteraient d'y prendre part. Parmi eux, trois ont répondu favorablement à notre demande. Ainsi quatorze membres du CCPPRB de Necker ont accepté de se prêter à notre étude.

Ces réponses favorables n'ont pas toutes abouti à un entretien. En effet, une personne n'étant plus membre du CCPPRB de Necker, elle n'a pu être intégrée à notre étude, deux membres n'ayant pas eu la possibilité finalement de réaliser cet entretien et un dernier, qui s'était prononcé en faveur d'une réponse par email, n'ayant donné suite à son accord. Ainsi dix entretiens ont réellement été menés auprès des membres du CCPPRB de Necker, ce qui représente un pourcentage de 43%.

Finalement, sur les trente-huit entretiens potentiels que nous avons initialement, dix-neuf, soit un pourcentage de 50%, seront intégrés à notre étude.

II-2-5- Déroulement des entretiens

En ce qui concerne les membres contactés par email, les informations concernant l'entretien et l'étude ayant été détaillées lors de la prise de contact, une brève introduction les récapitulant était réalisée, selon les désirs des interlocuteurs, avant de débiter l'entretien.

Dans le cadre des membres avec lesquels nous avons pris contact par téléphone, nous avons pris le soin de présenter par oral les différentes informations qui avaient été confiées aux autres membres par email.

Tous les membres interrogés ont donné un accord favorable aux conditions de l'entretien et de l'étude auxquels ils ont participé. Ils ont pris note de l'anonymat préservé, lors de l'analyse des résultats obtenus, et ont accepté de se faire enregistrer pour faciliter l'exploitation des réponses recueillies.

L'enregistrement, au-delà de faciliter cette exploitation des réponses délivrées, permet de retranscrire intégralement les dires des interlocuteurs sans omission et avec une totale fidélité de ce qui a été dit. Ainsi, en plus d'être entièrement à l'écoute de son interlocuteur et en interaction avec ses dires, cette pratique permet de recueillir les propos sans aucun biais d'interprétation ou de compréhension que l'on pourrait obtenir dans le cas d'une prise de note au cours de l'entretien. Il nous été donc important d'enregistrer les propos des membres interrogés et, de leur demander auparavant, si ils en donnés l'accord.

La réalisation des différents entretiens a nécessité, en moyenne, cinquante minutes, le plus court ayant duré trente minutes et le plus long une heure trente.

II-2-6- Précisions sur le traitement des données

Comme cela a été précisé ci-dessus, tous les entretiens ont été enregistrés. Puis ils ont été retranscrits intégralement et cela par une même et unique personne.

A partir de ces différentes retranscriptions, il nous a été possible, par la suite, de relever, pour chaque question, les idées dominantes exprimées par les divers interlocuteurs ainsi que les différents mots clés employés et de les répertorier dans une grille. Enfin, en comparant les idées dégagées et en les regroupant par thème, nous avons mis en relief les principales pensées et tendances qui se dégagent des différents entretiens ce qui a permis de procéder à une description des résultats de l'enquête et d'autre part, d'isoler les axes de réflexion servant de base à l'analyse du contenu des entretiens. Ceci touche tout particulièrement les résultats qualitatifs.

Pour ce qui est des résultats quantitatifs, nous avons comptabilisé les différentes réponses des membres pour chacune des questions, et nous avons présenté les résultats dans des tableaux. Notre échantillon de personnes interrogées étant faible et donc peu représentatif, nous avons représenté les résultats sous forme de fractions et non de pourcentages.

II-2-7- Présentation des résultats

Pour les questions fermées, les résultats quantitatifs obtenus apparaissent dans des tableaux dans lesquels ils sont symbolisés par des fractions, les pourcentages n'étant pas significatifs à la vue de notre échantillon de membres interrogés. Les commentaires des membres sont développés à la suite des différents tableaux.

La nature ouverte de certaines questions est précisée, après l'intitulé de la question, entre parenthèse. Les différentes réponses recueillies sont regroupées, selon leur similitude et leur intérêt commun et présentées dans des tableaux qui indiquent, d'autre part, le nombre de membres qui les ont formulées. A la suite de ces tableaux, les différents résultats obtenus sont repris et les commentaires de certains membres y sont intégrés.

Afin d'illustrer certaines idées soutenues, des citations de certains membres sont parfois relevées et présentées entre guillemets.

Résultats

III-1- Résultats de l'évaluation des pratiques et présentation de la réflexion des professionnels du comité de suivi sur le retour des résultats du projet DNAtèque

III-1-1- Présentation de l'observation des réunions du comité de suivi

Face au début des analyses du gène CCR5 envisagées pour la fin de l'année 2003, nous avons souhaité en savoir plus sur les dispositions que les professionnels du comité de suivi de la banque d'ADN envisagent de mettre en place dans le contexte du retour des résultats de leur étude. Nous avons donc participé aux réunions de ce comité, qui se sont déroulées depuis septembre 2003, afin d'être au fait des discussions, des problématiques soulevées à ce sujet et des solutions proposées par les professionnels afin d'y remédier.

Tableau 1

| <i>Date de réunion</i> | <i>Aspects pratiques</i> | <i>Aspects scientifiques</i> | <i>Aspects éthiques</i> |
|---|--|--|--|
| <p>16 Octobre 2003</p> <p>Comité de suivi de la banque d'ADN</p> | <p>✎ Clôture de la première vague de prélèvements, fixée en juin 2003</p> <p>✎ Prolongement et relance, pour certains centres, en septembre 2003.</p> <p>✎ <u>Problème</u>: Difficulté de rapatriement de l'ensemble des consentements (35% manquants)</p> <p>✎ Nécessité d'imposer une date de clôture aux centres pour le rendu des fiches.</p> <p>✎ Date fixée à la fin novembre et indiquée ultérieurement dans la gazette.</p> <p>✎ Le nombre de participants à la DNAtèque est de 664 sur les 1281 patients de la cohorte APROCO</p> | <p>✎ Peut-on démarrer les analyses scientifiques, dans ces conditions ?</p> <p>Faut-il détruire les puits de la plaque qui contiennent les échantillons des patients dont on ne possède pas la fiche de consentement ?</p> <p><u>Objectif</u>: Terminer la banque commencée depuis trois ans afin de débiter les études des échantillons recueillis.</p> | <p>✎ Une problématique éthique survient dans le cas où certaines fiches n'auraient pas été signées bien que les personnes aient été prélevées.</p> <p>Faut-il demander au patient son consentement à posteriori ?</p> |

Tableau 2

| <i>Date de réunion</i> | <i>Aspects pratiques</i> | <i>Aspects scientifiques</i> | <i>Aspects éthiques</i> |
|--|--|--|---|
| <p>31 Mars 2004</p> <p>Comité de suivi de la banque d'ADN</p> | <p>☞ Bilan des inclusions dans la banque d'ADN APROCO :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 661 aux normes quant au consentement et à la mise en plaque - 22 aux normes quant au consentement mais dont les échantillons manquent - 11 dont les échantillons ont été récupérés mais pas les consentements <p>☞ <u>Résultats préliminaires</u> :</p> <p>57% des échantillons sont exploitables et donc peuvent être amplifiés pour le test du gène <i>CCR5</i>.</p> <p>☞ Présentation d'une autre</p> | <p>☞ Deux types d'échantillons prélevés et envoyés par les centres :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des culots cellulaires - du sang total <p>De très bon taux de 74% et 92% sont obtenus pour l'extraction des échantillons de sang total.</p> <p>50% de l'ADN des échantillons de culots cellulaires a pu être extrait.</p> <p><i>Faut-il passer par un autre protocole d'extraction afin d'améliorer l'extraction de l'ADN ?</i></p> <p>☞ <u>Premiers résultats</u> :</p> <p>L'étude révèle un taux de patients hétérozygotes pour le gène <i>CCR5</i> de 15%, identique à celui observé dans la population normale.</p> <p>☞ Recherche du rôle des</p> | <p>☞ Un problème, quant au retour des résultats, se pose à la vue de ces taux d'extraction. En effet, 43% des patients ne pourraient avoir accès à leurs résultats, leurs échantillons n'étant pas exploitables et ne pouvant pas permettre l'étude des marqueurs envisagée.</p> <p><i>Faut-il passer par un nouveau recueil de prélèvements, auprès des patients ?</i></p> |

| | | | |
|--|---|--|--|
| <p>31 Mars 2004</p> <p>Comité de suivi de la banque d'ADN</p> | <p>étude qui nécessiterait l'utilisation de la DNAtèque</p> | <p>adipokines dans la lipodystrophie, la résistance à l'insuline et les anomalies glucido-lipidiques des patients sous traitement antirétroviral de la Cohorte APROCO.</p> | |
|--|---|--|--|

Tableau 3

| Date de réunion | Aspects pratiques | Aspects scientifiques | Aspects éthiques |
|--|---|---|---|
| <p>18 Juin 2004</p> <p>Comité de suivi de la banque d'ADN</p> | <p>⚡ La banque terminée renferme 651 échantillons.</p> <p>⚡ <u>Résultats préliminaires</u> :</p> <p>93% des échantillons sont exploitables et donc peuvent être amplifiés pour le test du gène <i>CCR5</i>.</p> <p>⚡ <u>Question</u> : Equité d'accès aux projets qui désirent utiliser la banque d'ADN.</p> | <p>⚡ <u>Premiers résultats</u> :</p> <p>L'étude révèle un taux de patients hétérozygotes pour le gène CCR5 de 16%, identique à celui observé dans la population normale.</p> <p>Un taux de patients homozygotes sauvage pour le gène CCR5 de 84% est obtenu.</p> <p>⚡ <i>Petit</i> volume d'échantillons disponible</p> | <p>⚡ <u>Réflexion menée avec les associations</u> :</p> <p>Quelles sont les études les plus pertinentes pour les</p> |

| | | | |
|--|--|--|---|
| <p style="text-align: center;">18 Juin 2004</p> <p>Comité de suivi de la banque d'ADN</p> | <p>⚡ <u>Projet</u> :</p> <p>Préparation de <i>l'information pour les patients</i> pour la prochaine <i>gazette d'octobre</i>.</p> <p>⚡ Choix de <i>diffuser l'information des résultats en continu</i></p> <p>⚡ <u>Projet</u> :</p> <p>Réflexion sur les résultats du gène <i>CCR5</i></p> | | <p><i>participants ?</i></p> <p>⚡ <i>Quel bénéfice pour le patient de recevoir son résultat individuel ?</i></p> <p><i>Faut-il parler des problèmes techniques de l'amplification et du fait qu'il n'y aura pas de résultats individuels pour tous les participants ?</i></p> |
|--|--|--|---|

III-1-2- Consentement et réflexions éthiques (Tableau 1)

La possession des prélèvements d'un tiers des participants pour lesquels les feuilles de consentement signées manquaient a été une situation délicate qui a préoccupé le comité de suivi, lors de la réunion du 16 octobre 2003. La plus grande crainte, alors ressentie, était que certains prélèvements aient été effectués sans que pour autant le participant n'ait donné un consentement à son inclusion dans le projet DNAtèque.

Face à cette situation, les professionnels, conscients de leur responsabilité vis-à-vis des participants et au respect qu'il leur est dû en cette phase d'inclusion, prennent la décision immédiate de retourner vers les patients et de recueillir leur consentement avant de commencer une quelconque analyse de leurs échantillons.

Dans le cas où les feuilles de consentements seraient dans l'attente d'un rapatriement, le comité impose aux centres une date butoir, fixée à la fin novembre, pour le retour des fiches de consentements qu'ils ont en leur possession et demande, toujours dans le cadre de ce délai, à ce que les participants signent un nouveau consentement, avant toute analyse, dans le cas où le premier aurait été égaré.

Le comité insiste sur le fait que tout doit être fait pour que l'ensemble des feuilles de consentements soit en sa possession à la fin novembre.

A la vue des chiffres annoncés lors de la réunion du 31 mars 2004, l'application de ces directives se révèle concluante, puisque seuls 11 consentements sont encore en attente de rapatriement sur les 694 participants à l'étude.

III-1-3- Retour des résultats et questionnements éthiques (Tableaux 2 et 3)

Réunion du 31 mars 2004 (Tableau 2)

Au cours de la réunion du 31 mars 2004, le comité de suivi apprend, contre toutes attentes, que 57% de la totalité des échantillons de la banque d'ADN s'avèrent être exploitables, c'est-à-dire amplifiables pour le test du gène *CCR5*. Ce faible pourcentage s'explique par la difficulté d'extraire l'ADN des échantillons de culots cellulaires alors que le protocole d'extraction d'ADN, initialement prévu à cet effet, laissait présager de très bons résultats avoisinants les 90%, voire 99%. Il est apparu probable que certains centres de prélèvements n'auraient, à priori, pas respectés le protocole à suivre pour le traitement de ces culots cellulaires, avant rapatriement.

Il devient alors primordial, pour le comité de suivi, de remédier à ce résultat qui ne laisse entrevoir qu'une analyse de la moitié des échantillons collectés et qui conduit également à des conséquences quant au retour des résultats aux participants. En effet, dans ces circonstances, les résultats globaux obtenus à la fin de l'étude auraient une valeur scientifique moins pertinente que ceux qui pourraient être envisagés dans le cas de l'exploitation de 90% des échantillons.

D'autre part se pose également un problème quant à la perspective d'un retour des résultats individuels. Dans le cas où il apparaîtrait qu'un tel retour devrait être proposé aux participants, pour leur bénéfice personnel, il ne serait alors envisageable que pour 57 % des patients, ce qui rend cette perspective problématique d'autant plus qu'elle reste initialement

délicate et difficile à envisager et à concevoir. Un professionnel précise que dans ces conditions « 43% des patients ne vont pas avoir de résultats sur un protocole auquel ils ont participé » et que cette position problématique reste très inconfortable.

Les professionnels étaient conscients, dès le début de cette étude, que son caractère multicentrique ne permettrait pas d'aboutir à une totale réussite quant à l'extraction et l'exploitation de l'ADN. Cependant, toujours dans une configuration de bénéfice clinique pour le patient et face à la responsabilité que le comité se doit d'assumer vis-à-vis de ce dernier, les professionnels savent qu'ils se doivent de rendre des résultats globaux significatifs et valides et de détenir un nombre maximal de résultats individuels, qui pourront éventuellement être retournés aux patients.

Dans ce contexte, le comité de suivi insiste sur la nécessité d'améliorer en priorité les résultats d'extraction obtenus et de prendre une décision rapidement face à la nécessité de commencer à envoyer les résultats et de réaliser la connexion avec la base APROCO le plus tôt possible. Trois solutions proposées pour remédier à ce problème ont ainsi donné lieu à de longues discussions portant aussi bien sur leurs possibilités de réalisation que sur leurs perspectives.

La réalisation d'une première proposition qui consisterait à tenter, au moyen d'un nouveau protocole d'extraction, d'augmenter le taux des extractions des culots cellulaires à 70%, afin d'atteindre un pourcentage d'échantillons exploitables à un taux de 80%, n'apparaît pas, selon les dires du chercheur concerné, absolument garantie.

Une seconde possibilité, qui impliquerait la réalisation d'un nouveau prélèvement auprès des participants, pour lesquels l'extraction de l'ADN de leurs échantillons ne s'est pas révélée probante, a également été envisagée par les professionnels du comité de suivi. Dans ce cas de figure, il paraît concevable, lors des visites annuelles, de demander aux patients qui ont déjà signé un consentement et accepté de participer à la DNAtèque, un nouveau prélèvement sanguin de 5 mL. Des prélèvements de sang total seraient alors plus appropriés. En effet, au-delà de la plus grande facilité de prélèvement, congélation et rapatriement, ce sont les échantillons qui se sont avérés être les plus manipulables au niveau de leur extraction d'ADN.

Le comité de suivi s'est interrogé sur l'éventualité d'informer le CCPPRB, dans le cas où un nouveau prélèvement devrait avoir lieu, et sur l'hypothèse de la nécessité d'un nouvel amendement. Par contre, les professionnels s'accordent à penser qu'il ne sera pas nécessaire de redemander un consentement à des patients qui en ont déjà signé un, témoin de leur acceptation à être inclus dans la DNAtèque.

Un problème pratique apparaît, néanmoins, pour ce nouveau prélèvement. Il faut, en effet, que l'information arrive jusqu'aux centres, que les centres soient à nouveau réceptifs et motivés pour procéder à de nouveaux prélèvements. Les professionnels se demandent également si les centres qui n'ont pas respecté le protocole à suivre, lors du premier prélèvement, vont effectuer le second en appliquant les différentes directives à suivre. De plus, si certains patients ne sont pas informés de ce nouveau prélèvement, il faudra attendre la prochaine visite, ce qui risque de prolonger la durée de cette démarche et donc de l'étude.

Au cours de discussions, une personne qualifiée en matière d'éthique a clairement expliqué que, dans le cas d'un nouveau prélèvement, un retour vers le patient devait être obligatoire, et qu'après la manière et les moyens utilisés peuvent éventuellement être discutés.

La troisième proposition repose sur l'utilisation d'une cellulothèque qui est constituée, chaque année, à partir de prélèvements de patients participant à l'étude COPILOTE. Afin que

cette éventualité soit envisageable et applicable, les professionnels demandent qu'un point soit fait sur les cellulothèques existantes. En effet, selon eux, en recoupant les listes, il devrait être possible, à partir de cette cellulothèque, de réextraire l'ADN des patients pour lesquels l'extraction du premier prélèvement n'a pu être réalisée. Cependant les professionnels avouent qu'il serait regrettable d'utiliser ces collections de cellules uniquement pour l'extraction de leur ADN car leur structure permettrait de mener de nombreuses études sur les différents éléments qui les composent.

Les professionnels se sont accordés également sur le fait qu'il fallait tenir les patients informés des difficultés rencontrées et que, même si la gazette est destinée à l'investigateur et qu'il est difficile de savoir si les informations qu'elles renferment doivent être précises ou globales, elle doit contenir l'explication de tout le processus de la formation de la banque d'ADN de son évolution et des obstacles croisés lors des différentes avancées. Selon le témoignage de l'un d'entre eux, il faut expliquer aux patients qu'actuellement 40% n'auront pas de résultats et en expliquer les raisons précises, à savoir la démotivation des centres de prélèvement et le meilleur rendement observé avec le sang total, contre toutes attentes. Conscients de sa responsabilité et de son devoir vis-à-vis du patient, le comité de suivi envisage par l'intermédiaire de cette gazette de susciter, chez ce dernier, un besoin d'information, qui aboutirait à un dialogue avec le médecin rencontré lors des diverses visites du suivi. Recadrer l'information dans la relation médecin-patient reste, en effet, une priorité pour ces professionnels.

De plus, le comité de suivi juge pertinent que la gazette de 2004 contienne de plus amples informations quant au retour des résultats vers le participant.

Finalement, après la réunion du 31 mars 2004, la réflexion reste en suspens. Les professionnels auront à choisir ultérieurement, selon l'évolution du protocole et des données recueillies sur la cellulothèque, entre ces deux possibilités ou bien une démarche qui repose sur la demande d'un nouveau consentement.

Réunion du 18 juin 2004 (Tableau 3)

A la vue des résultats présentés lors de cette réunion téléphonique du 18 juin 2004, il apparaît que la solution ait été trouvée au travers de nouveaux protocoles d'extraction, puisque, désormais, seul 6% des échantillons de la banque ne sont pas amplifiables, conduisant à un taux de 93% le nombre de prélèvements pris en compte pour l'étude du gène *CCR5*.

Les premiers résultats obtenus, par cette étude, révèlent un taux de patients hétérozygotes pour le gène *CCR5* de 16%, identique à celui observé dans la population normale et un taux de patients homozygotes sauvage pour le gène *CCR5* de 84% .

Face à ce premier cap de franchi, les professionnels mènent une réflexion sur le retour des résultats de ce premier marqueur étudié, vers les participants. La décision est prise de diffuser l'information des résultats en continu et pas seulement à l'issue de la recherche. Mais quel bénéfice existe-il pour le patient d'avoir son résultat individuel ? Et d'ailleurs comment préciser ce que les participants entendent par résultats individuels ? Il a été montré, à travers un questionnaire présenté aux participants, que leur attente de résultats individuels était forte.

Mais il apparaît difficile d'explorer par ce questionnaire ce que les participants attendent vraiment de ce retour. Espèrent-ils un traitement personnalisé ou bien une connaissance de l'évolution de la maladie ? Ainsi que signifie réellement la proposition de donner un résultat individuel ? Est-ce donner un génotype, un pronostic ? Un professionnel suggère que l'on essaye de préciser l'idée que les patients se font des résultats individuels, par l'intermédiaire la gazette. Sera-t-il, sinon, nécessaire de réaliser un nouveau questionnaire destiné aux participants ou bien de passer par l'intermédiaire de l'association de patients TRT-5 ?

D'autre part, le comité s'interroge sur la nécessité d'informer les participants des problèmes techniques de l'amplification et du fait qu'il n'y aura pas de résultats individuels pour chacun d'entre eux. De toute façon, ils insistent sur le fait que pour qu'un résultat puisse être donné au niveau individuel, sa validation sera incontournable puisqu'en aucun cas un résultat de recherche ne peut être un résultat clinique.

Les professionnels se fixent pour objectif de répondre à ces multiples interrogations lors de la prochaine réunion du comité de suivi.

III-2- Présentation des résultats de l'enquête par entretiens semi-directifs menés auprès de membres des CCPPRB de Necker et de Cochin

III-2-1- Précisions sur les membres qui ont accepté de se prêter à notre enquête

Comme il a déjà été souligné précédemment dans la partie méthodologie, dix-neuf entretiens ont été menés auprès de dix membres du CCPPRB de Necker et de neuf membres du CCPPRB de Cochin.

Parmi les membres du CCPPRB de Cochin, on distingue, deux médecins, un dentiste qui est représentant de l'éthique au titre des courants de pensée, deux pharmaciennes, un biostatisticien, une psychologue, une assistance sociale et une présidente d'une association de consommateurs. La diversité professionnelle de l'échantillon des membres interrogés reflète tout à fait le caractère pluridisciplinaire d'un CCPPRB.

La présidente de ce CCPPRB a accepté de participer à notre étude et, sur les huit autres membres qui ont répondu aux questions de notre entretien semi-directif, cinq sont titulaires et trois sont suppléants.

Le dernier renouvellement des membres du CCPPRB de Cochin a officiellement débuté en novembre 2001 et les arrêtés sont sortis en mars 2002.

Trois des membres interrogés dépendent du CCPPRB de Cochin depuis ce renouvellement. Les six autres ont une plus grande ancienneté, en tant que membres dans ce CCPPRB, deux d'entre eux étant rattachés à ce comité depuis 1998, un depuis 1997, un depuis 1992 et deux autres depuis 1991.

Les dix membres du CCPPRB de Necker, qui se sont prêtés à notre enquête, incarnent également cette diversité disciplinaire. En effet, parmi eux, on comptabilise cinq médecins, deux pharmaciens, deux psychologues et une personne qualifiée en matière d'éthique.

Sur les dix autres membres qui s'y sont prêtés, cinq sont titulaires et cinq sont suppléants.

Dans le même cas de figure que le CCPPRB de Cochin, le dernier renouvellement des membres du CCPPRB de Necker a officiellement débuté en novembre 2001 et les arrêtés sont sortis en mars 2002.

Quatre des membres interrogés dépendent du CCPPRB de Necker depuis ce renouvellement. Les sept autres ont une plus grande ancienneté, en tant que membres dans ce CCPPRB, quatre d'entre eux sont rattachés à ce comité depuis 1998, un depuis 1994, et un autre depuis 1991.

III-2-2- Présentation des résultats obtenus aux diverses questions de l'entretien

➤ *Expériences concernant des études en génétique ?*

Question n°1 : Expériences sur des études pharmacogénétiques ou génétiques ?

Cette première question a pour intérêt de connaître les expériences que les membres des CCPPRB de Cochin et de Necker ont en matière d'études qui ont trait à la génétique. En effet, certaines questions ultérieures de l'entretien traitant d'études génétiques et pharmacogénétiques, il nous est apparu intéressant de déterminer sur quelles connaissances et sur quelles pratiques les membres s'appuient pour formuler leurs réponses. Ce qui nous permettrait éventuellement, en fonction de ces critères, de mieux saisir certaines d'entre elles et de comparer les études rencontrées par les deux CCPPRB dans le domaine qui nous concerne.

Tableau 1

| <i>Depuis que vous siégez dans un CCPPRB, avez-vous eu à vous exprimer sur :</i> | <i>Oui</i> | <i>Non</i> | <i>Ne sait pas</i> | <i>Nombre approximatif d'études rencontrées</i> |
|--|------------|------------|--------------------|---|
| <i>Des études pharmacogénétiques</i> | 13/19 | 4/19 | 2/19 | 10 membres ne s'en souviennent plus , six donnent des valeurs qui varient de 1 à 15 études rencontrées et trois autres précisent qu'il y en a très peu . |
| <i>Des études impliquant des marqueurs génétiques autres que des études pharmacogénétiques</i> | 16/19 | 1/19 | 2/19 | 13 membres ne s'en souviennent plus et les six autres donnent des valeurs qui varient de 1 à 20 études rencontrées . |

Il apparaît que la majorité des membres ait eu à analyser des dossiers concernant des études pharmacogénétiques et génétiques. Il est à noter que les quatre membres qui n'ont pas,

personnellement, rencontré d'études pharmacogénétiques dépendent du CCPPRB de Necker. Selon les dires de quatre des membres de ce CCPPRB, il semble que très peu d'études pharmacogénétiques leur soient soumises.

Les avis sont plus unanimes sur le fait que les deux CCPPRB examinent un nombre plus important d'études génétiques que d'études pharmacogénétiques, la moitié des membres confondus le précise.

Un membre n'a cependant pas rencontré d'études génétiques et deux personnes interrogées ne savent pas si elles ont déjà eu à rendre un avis sur des études pharmacogénétiques ou bien génétiques, précisant qu'elles ne s'en souviennent pas.

Si l'on observe les chiffres reflétant les membres qui ne se souviennent plus du nombre d'études auxquelles ils ont été confrontés, soit neuf membres pour les études pharmacogénétiques et douze pour les études génétiques, on constate qu'ils sont conséquents et correspondent à la moitié des personnes interrogées. Plusieurs membres expliquent qu'il est difficile de retenir et de se souvenir de toutes les études qu'il leur est donné d'examiner, tant leur nombre est conséquent, notamment dans le cas du CCPPRB de Cochin où les séances se tiennent au rythme de deux par mois.

Le nombre d'études pharmacogénétiques ou génétiques rencontrées varie selon les membres. Ainsi, dans le cas d'études pharmacogénétiques, certains membres ont eu à rendre un avis sur un nombre d'études oscillant entre un et quinze et dans le cadre d'études génétiques de un à vingt. Un témoignage justifie ce résultat par le fait que les membres ne participent pas à toutes les séances et donc que certaines études ne sont vues que par une partie d'entre eux.

➤ *Perception du rôle des CCPPRB quant à la constitution et l'utilisation des banques d'ADN et le retour des résultats*

Cette seconde partie a pour objectif de connaître la perception qu'ont les membres des CCPPRB de leurs missions et de leurs compétences vis-à-vis de celles-ci. Nous nous sommes concentrés sur trois points que sont la constitution et l'utilisation d'une banque d'ADN et le retour des résultats de recherche aux participants. Ce troisième aspect inclut le retour des résultats de manière générale et non pas seulement ceux qui s'intégreraient dans la phase finale d'une étude reposant sur des banques d'ADN.

D'autre part, à travers la quatrième question de l'entretien qui leur a été soumis, nous avons voulu connaître leur avis sur un investissement éventuel des CCPPRB dans une mission de suivi de la recherche, qui leur permettraient de pouvoir se prononcer sur ce retour des résultats.

Question n°2 : Perception des missions des CCPPRB

Tableau 2

| <i>Pensez-vous qu'il soit dans la mission des CCPPRB de se prononcer sur :</i> | <i>Oui</i> | <i>Non</i> | <i>Ne sait pas</i> |
|--|------------|------------|--------------------|
| <i>Les conditions de constitution d'une banque d'ADN</i> | 13/19 | 5/19 | 1/19 |
| <i>Les conditions d'utilisation d'une banque d'ADN</i> | 17/19 | 1/19 | 1/19 |
| <i>Le retour des résultats de recherche aux participants</i> | 13/19 | 5/19 | 1/19 |

Premier point : les conditions de constitution d'une banque d'ADN

Pour deux tiers des membres, se prononcer sur les conditions de constitution d'une banque d'ADN intervient dans les missions des CCPPRB. Cinq membres s'y opposent et un membre n'a pas d'avis tranché à ce sujet.

Trois membres pensent que le CCPPRB doit s'acquitter pleinement de cette mission. Deux expliquent que, tout particulièrement face au vide juridique actuel et en l'absence de règles claires, le CCPPRB doit rendre un avis sur les conditions de constitution d'une banque d'ADN. Pour un troisième membre, il serait indispensable que le CCPPRB « ait plus de poids, afin de donner une idée de la validité et de l'éthique d'une décision dans ce domaine. »

Cinq membres soulignent que, même si cela peut entrer dans les attributions du CCPPRB, l'intervention d'une ou de plusieurs autres instances serait certainement utile et judicieuse, le CCPPRB ne pouvant que difficilement assurer ce rôle seul.

Les cinq réponses négatives témoignent d'un désaccord sur le fait que les conditions de constitution d'une banque d'ADN pourraient être intégrées aux missions des CCPPRB. Un membre précise que ses missions reposent exclusivement sur la protection des personnes et que « ce qui pose problème dans une banque de données, ce n'est pas la constitution en elle-même, mais c'est son utilisation ». Un autre membre soutient cette opinion et ajoute que « cela relève de la loi et cela ne relève pas de la discussion d'un certain nombre de gens réunis dans un comité. Par contre, cela peut relever au moins « d'une discussion entre les législateurs, les juristes et le Comité d'Éthique National. »

Second point : les conditions d'utilisation d'une banque d'ADN

Les membres considèrent majoritairement qu'il entre dans des missions du CCPPRB de se prononcer sur les conditions d'utilisation d'une banque d'ADN. En effet, seul un d'entre eux n'est pas de cet avis. Un autre membre n'a pas d'avis tranché à ce sujet.

Apportant des précisions sur ce rôle, un interlocuteur insiste sur le fait que le CCPPRB doit « s'assurer qu'il n'y a pas de déviation de l'utilisation de l'ADN », un autre d'argumenter qu'« il n'est pas normal que l'on utilise le prélèvement d'une personne pour d'autres projets, si elle n'y a pas consenti par avance. » Un membre pense, en effet, que le CCPPRB pourrait se prononcer lors « d'une demande d'amendement qui serait présentée lorsque l'utilisation d'une banque d'ADN apparaîtrait nécessaire dans le contexte d'une étude différente de celle qui a initialement mise en place et utilisée cette banque. »

Dans deux témoignages, il a été à nouveau précisé que, même si cela entre dans les missions des CCPPRB, un comité scientifique ou une autre instance serait peut-être été plus à même de le faire.

Troisième point : le retour des résultats de recherche aux participants

Deux tiers des membres considèrent que le retour des résultats de recherche aux participants tient une place au cœur des missions du CCPPRB. Cinq membres n'intègrent pas cet aspect à leurs missions et un membre ne se prononce pas sur cette question en avouant qu'il ne sait pas si cela entre ou non dans la mission des CCPPRB.

Une majorité des membres pensent que le CCPPRB a pour mission de se prononcer sur le retour des résultats de recherche aux participants. Quatre attestent qu'il y a, dans un premier temps, un cadre légal que le CCPPRB se doit de respecter. Ainsi, les membres de CCPPRB ont actuellement l'obligation de vérifier que la lettre d'information au consentement indique aux participants qu'il leur sera possible d'accéder, selon la loi du 4 mars 2002, aux résultats globaux de la recherche.

Face à ce premier point, deux de ces membres insistent néanmoins sur le fait « qu'il n'est pas dans la mission des CCPPRB de suivre ou d'accompagner l'application de ce retour de la rétrocession des résultats. »

Il est également intéressant de constater que la réponse d'un membre évoque que la mission première du CCPPRB est de respecter la loi et ses dispositions, en s'assurant notamment de l'engagement de l'investigateur, mais que les modalités du retour des résultats n'entrent plus dans ses missions.

Cinq membres abordent la manière dont ils perçoivent le rôle des CCPPRB dans ce domaine. L'un d'entre eux atteste que le CCPPRB peut avoir « un regard, un avis, toujours consultatif, sur la façon dont les résultats pourraient se rétrocéder », un autre interlocuteur partage cette opinion en précisant qu'« il peut suggérer des modifications très utiles » et, à un troisième le soin d'ajouter que « cela permettrait de débloquer des situations difficiles ». Toujours en accord avec cet état d'esprit, un membre souligne que le CCPPRB a un rôle à tenir dans l'appréciation du bénéfice réel qu'il peut y avoir pour les participants et qu'il serait pertinent qu'« il essaie, au cours d'un échange avec l'investigateur, d'apprécier quelle est la fiabilité de ce que l'on peut raisonnablement trouver à l'issue de la recherche et si l'information mérite ou non d'être donnée. » Un interlocuteur pense que le CCPPRB pourrait « sensibiliser les laboratoires à donner plus d'informations et à répondre plus facilement aux personnes qui se sont prêtées à la recherche. »

Cette présence nécessaire et indispensable de l'investigateur est également évoquée par un autre membre qui juge cependant que le retour des résultats dépend plus de la mission de ce dernier que de celle des CCPPRB. Le manque de compétence du CCPPRB est d'autre part

évoqué par un interlocuteur, pour qui, il apparaît clair que « les dossiers étant tellement variés, les membres du CCPPRB n'ont pas tous la formation nécessaire et suffisante pour pouvoir donner un avis sur la remontée de l'information. » Ces deux membres ainsi que trois de leurs confrères ont donc répondu défavorablement à cette question.

Une situation tout autre est observée. On relève notamment les propos suivant « ce n'est pas la même chose de se prononcer que d'en avoir connaissance. C'est bien que nous en ayons connaissance ». Et cet interlocuteur n'est pas le seul à soutenir cet avis. Trois autres membres avouent qu'« il serait intéressant de savoir ce qu'il en est des résultats », que les CCPPRB n'en sont que peu ou pas informés et que ce n'est pas une situation avantageuse. Ainsi on remarque cette attitude chez un nombre non négligeable de membres interrogés. Il leur paraît important que les CCPPRB aient connaissance des résultats des recherches sur lesquelles ils ont eu à s'exprimer. Et l'interrogation de quelques membres sur le sujet de notre étude, à savoir si son intérêt repose sur le retour des résultats de recherche aux participants ou bien au CCPPRB n'est alors pas anodine. Cette lacune qui transparaît à travers la non communication des résultats des recherches aux CCPPRB semble préjudiciable et dommageable aux yeux de plusieurs de leurs membres.

Question n°3 : Perception de la compétence des CCPPRB

Tableau 3

| <i>Pensez-vous que les CCPPRB soient compétents en ce qui concerne :</i> | <i>Oui</i> | <i>Non</i> |
|--|------------|------------|
| <i>Les conditions de constitution d'une banque d'ADN</i> | 11/19 | 8/19 |
| <i>Les conditions d'utilisation d'une banque d'ADN</i> | 13/19 | 6/19 |
| <i>Le retour des résultats de recherche aux participants</i> | 15/19 | 4/19 |

Les conditions de constitution et d'utilisation d'une banque d'ADN

Les membres sont partagés lorsqu'ils se prononcent sur la compétence des CCPPRB à rendre un avis sur les conditions de constitution d'une banque d'ADN, onze d'entre eux pensent que les CCPPRB ont cette compétence et huit s'opposent à cette considération. A la suite d'une étude croisée, il apparaît que trois membres, qui considèrent que cet aspect fait partie des missions du CCPPRB, témoignent néanmoins du manque de compétences de cette institution pour s'en acquitter.

En ce qui concerne les conditions d'utilisation d'une banque d'ADN, les deux tiers des membres attestent leurs compétences à émettre une opinion sur ce sujet et six membres s'y opposent. Une étude croisée montre que cinq membres doutent des capacités du CCPPRB à se

prononcer sur les conditions d'utilisation d'une banque d'ADN alors qu'ils évoquaient le fait que cela puisse être intégré dans ses missions.

Les interlocuteurs, qui développent leurs réponses, s'expriment, de manière globale, sur les compétences du CCPPRB à se prononcer sur les conditions de constitution et d'utilisation d'une banque d'ADN. Il nous est alors apparu pertinent et raisonnable de présenter leurs observations sur ces deux aspects simultanément.

Le premier point, qui a poussé certains membres à ne pas considérer les CCPPRB comme compétents en la matière, repose sur le caractère très spécifique d'une banque d'ADN. Ainsi quatre interlocuteurs pensent que les membres de ces comités ne sont pas assez spécialisés dans ce domaine. Les propos de l'un d'entre eux sont catégoriques, « le CCPPRB n'en a ni les moyens, ni le temps ». Les trois autres poussent plus loin leur réflexion en soulevant que, par conséquent, une commission ayant des facultés plus adaptées et pointues devrait tenir ce rôle. L'un d'eux avoue que « cela pourrait être utile d'avoir des comités spécialisés dans la génétique qui puissent gérer de façon un peu compétente ce genre de problème. Le CCPPRB n'a que la compétence de ses membres, et, malgré leurs efforts, se comporter, dans ces cas-là, au coup par coup sur l'avis d'experts extérieurs est probablement l'unique solution à ce genre de problème. » Un autre témoignage atteste ces dires en précisant qu'il aurait « bien vu une commission CNRS ou bien une commission INSERM s'intéresser à cela. »

Un second point est développé par un membre qui a une idée tranchée du rôle des CCPPRB. Selon ses mots, « le CCPPRB s'occupe de la protection des personnes et fait en sorte que les dommages qui leur seraient causés soient réparés », et de ce fait, pour lui, rendre un avis sur les conditions de constitution et d'utilisation d'une banque d'ADN sort de ce contexte et donc de ses compétences.

Parmi les membres qui pensent que les CCPPRB sont aptes à s'exprimer sur ces deux conditions, deux avis avouent que, n'étant pas formés, les membres ne sont pas forcément tous compétents en la matière mais « qu'il suffit qu'il y ait une personne présente de compétente qui puisse donner son avis et expliquer les choses aux autres membres de façon objective. » D'autre part, un autre assure avec conviction que « l'éthique est une morale de situation et qu'il est tout à fait normal, qu'en absences de règles claires et de recommandations, les CCPPRB, en examinant les protocoles, les conditions de protection des personnes et celles d'approbation des participants, aient un rôle à jouer dans la constitution des banques et leur application. » Contrairement aux opinions précédentes sur la non spécialisation des CCPPRB, quatre témoignages mettent de côté les aspects techniques et scientifiques et attestent que les CCPPRB sont compétents et indispensables pour « s'occuper de la protection de la personne que ce soit pour les banques d'ADN ou pour n'importe quoi d'autre », d'autant plus que « cette partie là du travail va beaucoup s'appuyer sur les considérations humaines » et qu'« partir du moment où l'on protège l'identité de la personne, il n'y a aucune raison pour qu'on ne protège pas non plus son ADN. »

Le retour des résultats de recherche aux participants

Dans ce cas, les avis sont plus majoritaires. En effet, quinze membres considèrent que les CCPPRB ont l'expérience requise pour émettre un jugement sur le retour des résultats de recherche aux participants et seules quatre personnes interrogées ne le pensent pas.

Là encore, les opposants à ce concept invoquent les connaissances et les expériences trop peu spécifiques et suffisantes des membres dans certains domaines particuliers. Ils argumentent leur propos en s'appuyant sur l'exemple du domaine de la génétique et en soulignant que « le seul avis du CCPPRB ne suffit pas parce que, pour le retour d'informations dans le cadre de recherches en génétique, il faut vraiment des comités avec des gens très spécialisés. »

A l'antipode de ce point de vue, un membre soutient que « si les personnes, qui sont dans les CCPPRB, sont vraiment impliquées dans leur travail de valider les projets de recherche, ils le seront tout autant pour s'assurer que les conditions seront acceptables pour le rendu des résultats. » Trois membres s'accordent à penser que le CCPPRB a effectivement à s'assurer qu'il y a un retour respectable des résultats, et qu'« il doit s'en donner les moyens ou alors il manque sa mission de représentant de la loi ». Ils emploient tous les trois le terme de « garde fou » qui, à leurs yeux, est un rôle que le CCPPRB se doit d'assumer plus que jamais dans ces circonstances.

Un autre interlocuteur insiste sur le fait que le CCPPRB représente un plus incontestable par sa composition pluridisciplinaire, dans le cadre de la protection des personnes, car ses membres ont un regard de citoyens et qu'il n'est pas uniquement un comité scientifique, auquel cependant il ne doit pas se substituer.

Un témoignage ouvre le débat en notant qu'il est judicieux de s'interroger sur les moyens qui permettraient d'« améliorer la composition des CCPPRB pour les rendre compétents dans ces différents champs. »

Question n°4 : Une mission de suivi de la recherche ?

Tableau 4

| | <i>Oui</i> | <i>Non</i> |
|---|------------|------------|
| <i>Si vous estimez qu'un CCPPRB doit se prononcer sur le retour des résultats, pensez-vous que cela nécessite qu'il soit investi d'une mission de suivi de la recherche ?</i> | 12/19 | 7/19 |

Douze membres, soit les deux tiers des personnes interrogées, pensent que si un CCPPRB a à se prononcer sur le retour des résultats, cela nécessite effectivement qu'il soit investi d'une mission de suivi de la recherche. Sept membres soutiennent le contraire.

Sept membres s'opposent à ce que le CCPPRB soit investi d'une mission de suivi de la recherche parce qu'à leur avis, cela impliquerait qu'il soit doté d'une « autorité », d'« un pouvoir de contrôle » ou encore d'« un rôle de surveillance du respect de la loi », ce qui, selon eux, sortirait du cadre des missions qui lui sont attribuées. Un membre illustre cette situation en expliquant qu'effectivement « si le CCPPRB était investi d'une mission de suivi, il lui faudrait éventuellement imposer son veto ou en tout cas faire des remarques dans le cas où des situations, manquant à la protection des personnes, interviendraient. » Deux

témoignages soutiennent qu'il n'y a aucune raison pour qu'un comité de cette nature devienne « un parapluie administratif supplémentaire » ou bien « une administration du moindre événement. » L'un précise que « le vrai danger quand on monte dans nos pays un organisme nécessaire, je dis bien nécessaire plus qu'utile comme le CCPPRB, c'est ensuite d'en faire un métier, une profession, un organisme, un point de passage obligé, une pérennité d'importance, d'honneur par des suivis qui démontrent l'importance de la chose » et l'autre témoin ajoute que cela aurait pour conséquence de décourager les membres bénévoles.

Un membre souligne que l'investigateur qui a entrepris la recherche doit, dans son intérêt et celui de la collectivité, assurer le suivi et qu'il serait plus de la mission de comités de suivi de la recherche de l'accompagner plutôt que de celle des CCPPRB.

Trois autres pensent que, même si le CCPPRB ne doit pas être investi de cette mission de suivi, il serait intéressant qu'il ait un retour sur la pertinence des dossiers. Deux membres précisent que l'investigateur ou le promoteur « pourrait s'engager à présenter un dossier, au moment où la recherche est terminée, avec un bilan comportant les accidents de parcours, les difficultés, ce qui n'a pas été difficile et une espèce d'information du patient sur les résultats de la recherche, ce qui permettrait au CCPPRB de donner un avis sur la formulation de ces résultats et son adéquation à la compréhension des sujets et à leur sensibilité. » Ils ajoutent que c'est, dans un premier temps, une question de politesse et que cela aurait pour conséquence de faire progresser le CCPPRB parce que sinon, sans connaissance du déroulement et des aboutissants de la recherche, « il n'y aurait aucune possibilité de remettre en question le mode de raisonnement que ce dernier a eu pour certaines études. »

Quatre témoins insistent sur le manque de moyens des CCPPRB français pour accomplir cette tâche, deux de ces membres considèrent, par conséquent, qu'une mission de suivi ne peut pas être confiée aux CCPPRB. Les deux autres ne s'y opposent pas mais avouent que, « même si dans l'idéal, ce serait intéressant, dans la pratique », « les CCPPRB étant par définition constitués de bénévoles, ce n'est pas évident qu'ils aient les moyens humains et matériels de faire ce genre de travail. » Ils présentent certaines limites à adapter à cette mission de suivi qui consisterait à sélectionner certaines études qui retiendraient une attention particulières et dont on voudrait en savoir plus, à se concentrer sur la gestion des effets indésirables qui peut relever, par son caractère de protection des personnes, de la mission des CCPPRB ou bien encore sur certains aspects scientifiques comme, par exemple, la durée de l'étude.

Selon l'avis de deux membres, le CCPPRB devrait être investi d'une mission de suivi de la recherche parce que « cela lui permettrait d'avoir un avis autorisé sur la remontée de la recherche » et de rendre « une forme qui est adaptée et adoptée par tous ». Pour un autre, cela permettrait d'être informé « des choses qui dérapent. » Un témoignage ajoute que le CCPPRB a un « un rôle d'éthique fondamental » à tenir et un autre « que le patient devrait toujours être informé du suivi d'une recherche. »

Cinq membres précisent qu'ils sont, tout de même, tenus informés, par les investigateurs ou les promoteurs, d'un certains nombres d'informations concernant les recherches, pour lesquelles ils rendent un avis. Trois appartiennent au CCPPRB de Cochin et témoignent que leur directrice joue le rôle d'intermédiaire et les tient au courant quand elle reçoit des lettres d'informations de certains essais. Les deux autres membres dépendent du CCPPRB de Necker. Le premier explique que, d'après ses expériences, « cela se fait, généralement, plus par bouche à oreille que dans un contexte figé », le second précise que le CCPPRB est, tout de

même, informé des effets indésirables qui peuvent avoir lieu au cours de certaines recherches et qu'il a un avis à rendre sur les amendements qui en découlent.

➤ ***Approche générale de la question du retour des résultats***

Cette troisième partie tente une approche de notre sujet qui repose sur le retour des résultats de recherche aux participants. Le contexte général, dans lequel sont abordées les différentes questions, a pour objectif de recueillir un avis d'ensemble des membres afin, notamment, d'observer si ces derniers, sans être orientés, distinguent dans leurs propos les deux cas de figures qui caractérisent un tel retour, à savoir la communication des résultats globaux et celle des résultats individuels. Cette attente prend toute sa dimension dans le cadre de la première question exposée ci-dessous. Cette dernière sera effectivement reprise, dans un but comparatif, au cours de la prochaine partie qui propose une approche plus précise et ciblée du retour des résultats.

Question n°5 : Critères pour la protection des personnes quant au retour des résultats - (Question ouverte)

Tableau 5

| <i>Quels sont, selon vous, les critères à prendre en compte pour la protection des personnes en ce qui concerne le retour des résultats ?</i> | <i>Nombre de membres</i> |
|--|---------------------------------|
| Nécessité d'une information adaptée au participant | 8 |
| Nécessité d'une utilité potentielle des résultats, d'un intérêt médical pour le participant | 7 |
| Nécessité d'une information basée sur des vérités | 5 |
| Nécessité d'une information orale, menée au travers d'un entretien particulier avec le médecin | 4 |
| Nécessité d'une information préalable présentant les grandes lignes des résultats potentiellement communicables ou non | 3 |
| Nécessité de compétences particulières pour la personne qui délivre l'information | 3 |
| Nécessité d'une présence d'un psychologue au cours du rendu de l'information | 2 |
| Nécessité d'informer le CCPPRB de la manière dont ces résultats sont présentés | 1 |
| Nécessité de faire prendre conscience au participant de ses responsabilités | 1 |
| Nécessité d'éviter les dérives industrielles | 1 |

Huit membres attachent de l'importance, pour leur part, à ce que la communication de l'information aux participants doit être menée avec « tact et mesure », ainsi il est nécessaire que cette information soit appropriée c'est-à-dire adaptée à sa personnalité, sa psychologie du moment et son contexte socioculturel, et non pas délivrée brutalement.

Sept membres pensent qu'une des premières précautions à prendre en compte pour la protection des participants, en ce qui concerne le retour des résultats, est que ces derniers ne soient pas purement cognitifs ou incertains et qu'ils aboutissent à une prise en charge personnalisée de la personne qui s'est prêtée à la recherche. Selon leur avis, il faut que ces résultats aient une utilité potentielle, un sens pour le patient et l'un d'entre eux insiste sur « la nécessité d'un débat entre les spécialistes, les psychologues, les généticiens et les soignants sur le retour de l'information afin de savoir si oui ou non cette dernière peut apporter quelque chose. » Dans le cas où les résultats ne seraient pas pertinents pour le participant et

risqueraient d’aboutir à des effets pervers et anxiogènes, trois interlocuteurs affirment que ces derniers ne devraient pas être communiqués.

Selon cinq autres, l’information délivrée aux patients ne peut être qu’une information « vraie. »

Quatre autres témoignages insistent de la nécessité de rendre les résultats oralement et que ces derniers doivent faire l’objet d’un accompagnement au cours d’une discussion avec un médecin et deux membres précisent que la présence d’un psychologue lors de cet échange serait préférable.

Trois membres pensent qu’il est primordial de donner préalablement aux participant des informations franches quant aux résultats qui seront susceptibles d’être communiqués à la fin de l’étude et ceux qui ne le seront probablement pas.

Trois membres pensent que la compétence de la personne qui délivre l’information est un critère à prendre en compte pour la protection des participants face aux difficultés de communiquer certains résultats et aux précautions qui sont alors à prendre. Un interlocuteur insiste sur le fait qu’il faudrait peut être délivrer une formation, qui apprendrait à apprivoiser le contact avec le patient, afin que l’information soit divulguée par une personne qualifiée.

Un membre soutient qu’il serait nécessaire que le CCPPRB ait connaissance des grandes lignes de la présentation des résultats et « de ce que l’on assène comme réalité aux participants. » Un autre insiste sur le fait qu’il faut faire prendre conscience au participant des responsabilités qui lui sont propres.

D’autre part, selon l’avis d’un membre, il faut éviter les dérives industrielles auxquelles pourraient aboutir la communication de certains résultats.

Il est à noter que cinq membres distinguent dans leurs réponses les résultats globaux des résultats individuels. Cependant, certains critères présentés dans le tableau 15, tels que la nécessité d’une utilité potentielle médicale pour le participant, de l’accompagnement d’un médecin et d’un psychologue lors de la communication de l’information, semblent s’appliquer au contexte d’un retour des résultats individuels.

Question n°6 : Ne pas informer les participants des résultats d’une recherche ?

Tableau 6

| | <i>Oui</i> | <i>Non</i> |
|--|------------|------------|
| <i>Pensez-vous, d’une manière générale et quelque soit le domaine de la recherche, que le participant ne doit pas être informé des résultats d’une recherche ?</i> | 0 | 19/19 |

A cette question, la réponse des membres est unanime. Pour l'ensemble des membres, il ne paraît pas envisageable que, d'une manière générale et quelque soit le domaine de la recherche, le participant n'ait pas à être informé des résultats d'une recherche. « Il ne faut pas avoir d'attitudes déterministes » précise l'un d'entre eux.

Un de ces confrères soutient qu'il ne peut pas affirmer cela, parce que dans son métier, « on ne peut pas déontologiquement demander la participation à un individu, pour un travail de recherche, sans lui restituer la part qui le concerne. »

Ce manque de respect envers le participant est également évoqué par un autre témoignage qui trouve inacceptable et violent « de lui demander quelque chose d'intime sans lui donner quelque chose en retour. »

Question n°7 : Légitimité du retour des résultats d'une recherche ?

Tableau 7

| | <i>Oui</i> | <i>Non</i> |
|---|------------|------------|
| <i>Estimez-vous au contraire que le retour des résultats d'une recherche est légitime ?</i> | 19/19 | 0 |

Les membres pensent unanimement que le retour des résultats d'une recherche aux participants est légitime.

Cinq membres perçoivent la notion de légitimité du retour des résultats tout particulièrement dans le contexte des résultats globaux. Ils considèrent que la loi du 4 mars 2002 est une directive bénéfique qu'il faut respecter, et que les participants doivent être informés des résultats globaux dont le retour apparaît, pour ces différents membres, absolument indispensable et primordial.

Huit membres justifient cette légitimité par le fait que les participants ne sont pas « des rats de laboratoire. » Ils insistent sur l'investissement personnel du participant et l'impact considérable du retour de l'information pour ce dernier, à qui l'on se doit de témoigner une reconnaissance toute particulière et de respecter l'engagement que l'on a pris à son égard. Selon un témoignage, « le participant a donné de soi même, il a accepté de se soumettre à toutes sortes de gestes et d'y passer du temps, il s'est quand même pas mal dévoilé, s'est plié à une discipline et à des contraintes, donc le minimum pour lui est de comprendre pourquoi il a fait tout cela. Il a besoin de donner un sens et une finalité à son engagement. »

D'autres pensent que la connaissance de ces résultats peut être intellectuellement intéressante pour le participant et que « le bénéfice individuel n'étant pas toujours de circonstance, la personne a le droit de savoir ce que sa participation a pu apporter à la science en général et pour le bienfaits des patients à venir. »

Un témoin avoue que « cela doit être très frustrant de ne pas savoir réellement ce que cela a donné. »

La notion de « droit du patient » se retrouve dans les propos de cinq personnes différentes qui sont profondément pour l'exercice de ce droit. Deux membres rattachent ce droit des patients au rendu exclusif des résultats globaux tel que cela est stipulé par la loi.

Cinq avis précisent que le retour des résultats est légitime si les participants le souhaitent.

D'autre part, le souhait d'une transparence dans le rendu des résultats est souligné par deux membres qui pensent qu'« il ne faut pas faire des choses à l'insu des gens. »

Cependant selon deux autres témoignages, « il n'est pas improbable de se retrouver confronté à des résultats impossibles à dire. ». L'un d'eux explique que, de ce fait, il n'a pas d'opposition systématique à ce que les résultats soient donnés et, qu'en même temps, il ne soutient pas la position inverse qui consisterait à ce que les résultats soient toujours donnés.

Il nous est apparu pertinent de présenter le seul point de vue qui évoque la légitimité du retour des résultats à travers un aspect totalement utilitaire, celui de l'investigateur qui peut, au détour du retour de l'information, « trouver un intérêt à recevoir un retour vivant de l'acceptabilité psychologique de la recherche et des investigations entreprises. »

Il est intéressant de noter que, lorsque les membres s'expriment sur la légitimité du retour des résultats, un nombre non négligeable d'entre eux évoque le cas des résultats globaux. Certains membres se positionnent clairement et objectivement dans ce cas de figure, mais même les membres, qui n'emploient pas le terme de « résultats globaux », semblent indirectement évoquer cette situation. On remarque notamment dans certains commentaires, des expressions employées, telles que « à la science en général », « pour le bienfaits des patients à venir » ou bien « intellectuellement intéressant pour elle » qui entreraient de façon appropriée dans le contexte d'un retour des résultats globaux.

Question n°8 : Cas pour lesquels le retour des résultats serait problématique –
(Question ouverte)

Tableau 8

| <i>Précisez les cas où le retour des résultats pourrait, selon vous, poser problème.</i> | <i>Nombre de membres</i> |
|--|--------------------------|
| Incertitude, manque de fiabilité et complexité de certaines recherches qui rendent difficile la prise en charge du participant | 7 |
| Participants fragilisés par un manque de connaissances ou une certaine affectivité | 4 |
| Participants appartenants à des groupes à risques | 3 |
| Absence ou bien manque d'accompagnement et de dialogue lors de la communication des résultats aux participants | 2 |
| Tout les cas sont problématiques | 2 |
| Non respect de la protection des résultats, qui aboutiraient à des dérives et à des utilisations abusives | 1 |
| Tout extrême est problématique | 1 |

Les cas les plus fréquemment cités reposent sur l'incertitude et le manque de fiabilité que caractérisent certains résultats d'une recherche. Sept membres affirment que, face aux inconnus de certaines recherches et la complexité de certains domaines tels que la génétique, le retour des résultats peut s'avérer, dans certaines situations, difficile. D'autant plus qu'un résultat cognitif va limiter la prise en charge du participant, son caractère ambigu, incertain voire même inconnu empêchant l'évaluation de soins appropriés. Ainsi, un membre soutient que le pire des cas à envisagé est celui « où l'on ne sait pas quoi faire des résultats que l'on obtient, où l'on ne sait ni comment prévenir, comment suivre, comment accompagner le patient et qu'il n'y a aucune mesure pratique et concrète, à mettre en œuvre. » Un autre témoignage détaille le cas où l'on ne connaît que « certaines probabilités d'une pathologie sur laquelle on n'a aucun moyen d'agir. »

Certains considèrent que, dans ces circonstances, il faut vraiment dire le minimum. Face au côté anxiogène et inutile de « ces informations qui méritent d'être plus amplement approfondies et qui ne signifient pas grand-chose », d'autres soutiennent que « dans un certains nombres de cas, les résultats ne doivent pas être donnés ».

Les situations présentées ci-dessus entrent parfaitement dans le cadre de résultats individuels, mais seul un membre prononce ces termes.

Sept interlocuteurs énoncent des problèmes qui peuvent être rencontrés dans certaines situations où le participant appartient à des groupes à risques ou bien où il peut être fragilisé par son manque de connaissance ou son affectivité.

Ainsi, deux interlocuteurs, décrivent des situations où le retour des résultats pourrait heurter la sensibilité des participants et dans lequel la conséquence de l'annonce de ces résultats pourrait s'avérer dangereuse et dommageable pour eux. Un membre « imagine un cas où la personne serait confrontée à des résultats tels qu'ils la toucheraient dans sa personnalité et qui n'auraient pas lieu d'être dans un changement de vie. »

Deux membres soulèvent également le fait que tous les participants ne sont pas « aptes intellectuellement » à comprendre certains résultats et ils insistent sur l'importance, dans ces circonstances, d'une explication claire et appropriée.

Les participants qui font partie de certains groupes à risques impliquent, selon trois autres membres, des situations délicates lorsqu'il s'agit de restituer les résultats d'une recherche. Un témoignage expose notamment « le problème des mineurs pour, par exemple, toutes recherches qui déboucheraient sur un diagnostic présymptomatique », un autre « le cas où les personnes présentent une maladie d'ordre mentale. » Le troisième avis pense que la question d'informer ou non le participant se pose, dans certains cas, « pour des raisons d'âge, de résistance psychologique, de culture, ... ».

Face à ces différentes situations problématiques les membres s'accordent sur le point qu'il faut s'adapter à chaque cas et que l'individu étant unique, on ne peut pas donner à tout le monde la même information.

De manière plus catégorique, pour deux témoins « tout va poser problème », « parce qu'au niveau du rendu global des résultats, on risque à tort de rassurer les gens et de leur donner de faux espoirs ou bien, si tout va bien, on risque de décourager les patients de prendre des traitements qui pourtant peuvent leur apporter un bénéfice individuel. »

Deux membres pensent que des situations pourraient se révéler problématiques si des résultats étaient divulgués de manière brutale, sans tact, sans dialogue ou accompagnement du participant.

Une personne évoque certains cas où des abus pourraient survenir lorsque les résultats dévoilés ne seraient pas convenablement protégés, tenus secret et que le participant pourrait se retrouver en situation de faiblesse ou de vulnérabilité face à leur interprétation ou bien leur utilisation par des tiers.

Un dernier cas est évoqué par un membre qui pense que le retour des résultats dépend principalement du choix du participant et que dans cette perspective « tout extrême est embêtant. » Ainsi « si quelqu'un ne veut pas entendre les résultats et qu'on l'oblige à les entendre pour respecter la loi, on est en manquement par rapport aux principes psychologiques. »

➤ *Approche de la question du retour des résultats selon qu'ils soient globaux ou individuels*

Comme il a été énoncé au cours de l'introduction de la partie précédente, nous désirons entrer plus en avant dans le vif du sujet et nous avons, à cet effet, mis en place des questions plus précises sur le retour des résultats de recherche aux participants. Elles vont ainsi, dans leur énoncé, différencier les deux formes envisageables du retour des résultats d'une recherche, le retour global et le retour individuel.

Question n°9: Critères pour la protection des personnes quant au retour des résultats selon qu'ils soient globaux ou individuels – (Question ouverte)

Tableau 9

| <i>Quels sont, selon vous, les critères à prendre en compte pour la protection des personnes, en ce qui concerne le retour des résultats, selon qu'il s'agisse de résultats globaux ou individuels ?</i> | <i>Nombre de membres</i> |
|--|--------------------------|
| Contexte d'un retour des résultats individuels | |
| Nécessité d'une information orale, menée au travers d'un entretien avec le médecin | 6 |
| Nécessité d'une information adaptée au participant | 5 |
| Nécessité d'une utilité potentielle des résultats, d'un intérêt médical pour le participant | 4 |
| Respect de la volonté du participant à recevoir ou non les résultats le concernant | 4 |
| Nécessité de plus grandes précautions dans le cadre de résultats individuels | 3 |
| Nécessité de respecter les différentes étapes aboutissant à une prise de décision réfléchie et de donner un temps de réflexion au participant | 3 |
| Nécessité d'une information basée sur des vérités | 2 |
| Importance de la manière dont les résultats sont communiqués | 1 |
| Nécessité d'une information préalable claire et précisant la portée des résultats qui peuvent être rendus | 1 |
| Contexte d'un retour des résultats globaux | |
| Prendre le temps de délivrer des résultats compréhensibles, à la portée de chaque participant | 1 |
| Respect de l'anonymat des résultats | 1 |

Six autres interlocuteurs insistent sur le fait que les résultats individuels soient communiqués oralement au cours d'un dialogue avec un médecin et donc dans le cadre d'un accompagnement du participants. Cinq membres pensent que l'information individuelle délivrée doit être appropriée à la personnalité et à la psychologie du participant et deux autres précisent qu'elle doit se baser sur des vérités, mentir aux patients n'étant pas un choix acceptable et envisageable. Toujours dans le cadre d'un retour des résultats individuels, quatre membres pensent que, pour la protection des participants, il est nécessaire que les résultats aient une utilité médicale pour le patient, débouchant ainsi pour ce dernier à des soins. Il est intéressant de noter que ces quatre critères avaient déjà été formulés lors de la question n°5, qui portait sur le retour des résultats, quel que soit sa forme, individuelle ou bien globale.

Selon l'avis de quatre membres, le respect du désir des participants à recevoir ou non des résultats qui lui sont personnels s'avère être tout particulièrement important. De plus, trois autres témoignages insistent sur le fait qu'il est primordial de laisser un délai de réflexion aux participants afin qu'ils prennent une décision réfléchie quant à connaître ou non leur résultats individuels et que, de ce fait, plusieurs étapes d'information et d'accompagnement sont à réaliser dans la perspective d'un tel avis qui doit se révéler éclairé et conscient. Un de ces membres précise à ce propos que « la consultation d'un psychologue peut éventuellement être proposée afin de s'assurer que la personne est prête à recevoir des résultats personnels. »

Pour trois membres il est nécessaire de prendre de plus grandes précautions dans le cadre d'une annonce de résultats individuels.

Une personne interrogée pense qu'il faut attacher un intérêt tout particulier, afin de protéger les participants, à la manière dont les résultats individuels lui sont communiqués. D'autre part, selon un témoin, il serait pertinent de donner aux personnes qui se sont prêtées à la recherche une information claire concernant l'impact et la portée que la divulgation des résultats pourrait avoir.

Le retour des résultats globaux n'est pas entrevu de la même manière par les membres, cette forme de résultats permettant à dire aux participants que « l'étude a été menée à son terme et que leur participation est positive parce que la connaissance a avancée ». Un membre pense qu'il faut prendre le temps de communiquer ces résultats globaux de manière à de qu'ils soient compris par le participants. Un autre insiste sur le principe d'anonymat qui doit guider ce retour des résultats et être respecté.

Il est intéressant de relever un témoignage pour lequel les critères de protection sont, dans les deux cas de retour des résultats, identiques pour les personnes qui se prêtent à la recherche.

Question n°10 : Le droit de ne pas connaître les résultats globaux ?

Tableau 10

| | <i>Oui</i> | <i>Non</i> |
|--|------------|------------|
| <i>Dans l'hypothèse d'un retour des résultats, pensez-vous qu'il faille offrir aux participants le droit de ne pas connaître les résultats globaux ?</i> | 16/19 | 3/19 |

D'après le tableau 10, il apparaît que la grande majorité des personnes interrogées est d'avis à ce que, dans l'hypothèse d'un retour des résultats, il soit offert aux participants le droit de ne pas connaître les résultats globaux. Seuls trois membres rendent un avis négatif, à ce sujet.

Six d'entre eux sont convaincus que l'on se doit de respecter la volonté du participant à ne pas connaître les résultats globaux d'une recherche à laquelle il a participé et qu'il semble inimaginable de s'y opposer et de l'y obliger. Selon un avis, « ils ne veulent pas savoir, ils font confiance et il faut laisser les gens faire confiance. » Un membre adopte également ce point de vue en expliquant qu'« il y a des gens de bonne volonté qui, en réalité, se désintéressent complètement des résultats de l'étude disant que cela a été fait par des gens scientifiquement valides et qu'ils sont ravis d'avoir fait progresser la science mais que ça les dépasse. » Il comprend que les participants n'aient pas envie de savoir et cela ne le me dérange absolument pas, d'autant plus qu'il se souvient avoir vu des études pour lesquelles les résultats ne pouvaient intéresser qu'une partie des participants. Toujours dans cet état d'esprit, deux témoignages insistent sur le fait qu'il est judicieux d'offrir cette opportunité aux participants parce qu'« encore une fois, le fait de connaître les résultats est un choix pour eux. »

Deux membres se sont prononcés sur les procédures qui pourraient être mises en place afin d'offrir ce droit aux participants de ne pas connaître les résultats globaux. Se posant la question de savoir si, effectivement, il faut faire ce retour systématiquement ou bien demander au participant son accord, un d'eux avoue qu'il serait assez partisan « dans l'état actuel des choses, de lui demander, au moment de sa participation, si il souhaite ou non recevoir des résultats globaux » et le second interlocuteur d'ajouter que « pour l'instant, l'investigateur inscrit dans la lettre d'information aux participants : “ si vous le désirez, vous pourrez recevoir les résultats globaux de la recherche”, mais en pratique il serait bon, qu'au moment de l'engagement dans l'étude, au cours ou à la fin de l'étude, les investigateurs demandent si le participant souhaite connaître les résultats » et « qu'ils peuvent reposer la question au fur et à mesure. »

Trois membres se sont néanmoins opposés au principe d'offrir au participant le droit de ne pas connaître les résultats globaux. Selon leurs propos, « c'est aller contre l'esprit de la loi du 4 mars 2002 » et de toute façon, notamment sur le plan médical, il est enrichissant pour les participants d'être au fait des résultats parce que « plus les gens sont instruits, plus ils ont envie de savoir ». Un autre suit cette opinion en précisant que « par curiosité individuel, il est intéressant d'avoir les résultats globaux. »

Une autre justification est mise en exergue par le dernier témoin qui assimile ce principe à « une politique du moindre effort » et exprime sa peur que le participant ne fasse pas la démarche dans les cas où il devrait demander les résultats globaux. « Si on leur dit : “ c’est à votre disposition, je vous le tends, maintenant vous le regardez ou bien vous ne le regardez pas...” », alors là c’est complètement différent. »

Question n°11 : Le droit de ne pas connaître les résultats individuels ?

Tableau 11

| | <i>Oui</i> | <i>Non</i> |
|--|------------|------------|
| <i>Dans l’hypothèse d’un retour des résultats, pensez-vous qu’il faille offrir aux participants le droit de ne pas connaître les résultats individuels ?</i> | 16/19 | 3/19 |

A cette onzième question, il apparaît que la grande majorité des personnes interrogées est d’avis à ce que, dans l’hypothèse d’un retour des résultats, il soit offert aux participants le droit de ne pas connaître les résultats individuels. Seuls trois membres se prononcent négativement sur ce sujet.

Une analyse croisée montre que les trois membres qui considèrent qu’il ne faut pas offrir aux participants le droit de ne pas connaître les résultats individuels ont adopté également cette attitude dans le cadre d’un retour des résultats globaux. On comprend alors les résultats identiques qui sont présentés dans les tableaux 10 et 11.

Ces trois membres s’accordent à penser qu’il faut garder « une transparence totale, y compris en cas d’échec » et qu’il n’est pas éthique de tromper les participants et de leur cacher la vérité en ne leur divulguant pas des résultats individuels qui les concernent directement. « Le fait de jouer l’autruche est de moins en moins bénéfique. Il est dans l’intérêt du malade qu’il ait les résultats d’autant plus que, pour moi, le non savoir est plus traumatisant que le savoir. Si les résultats sont bons, cela ne pourra que conforter le patient dans ce qu’il fait, si ils sont mauvais, en le préparant, cela peut lui permettre de rebondir » précise un interlocuteur. Ces trois membres assurent néanmoins que si le participant refuse de recevoir ce retour d’information alors on ne peut pas l’y obliger.

Huit membres précisent qu’il est important d’offrir ce droit aux participants parce qu’il ne faut pas « asséner aux autres de vérités » mais, au contraire, « respecter leurs désirs ». Un membre précise qu’il s’oppose à « la protection des gens contre leur volonté » et un autre affirme que « l’on n’a pas le droit d’imposer les résultats. » « C’est comme pour le diagnostic, il y a des patients qui ne veulent pas savoir », c’est un choix, « comme pour l’échographie quand on vous demande si vous voulez connaître le sexe de votre enfant ou pas. »

Quant à la mise en place de cette offre, un membre croit « qu’il faut envoyer aux participants une lettre qui les informerait que l’étude est terminée, que si ils veulent l’investigateur reste à leur disposition pour leur rendre les résultats et que si ils ne souhaitent

pas les avoir immédiatement, ils pourront toujours les retrouver. » D'autre part, il soutient qu'« il ne faut pas attendre parce que les participants ne viendront pas d'eux-mêmes et qu'ils s'oublieront. » Deux avis s'opposent à ce point de vue en expliquant qu' « il n'y a pas à poser la question, si le malade a envie de savoir et bien il le demande. »

Le cas des mineurs et des situations exceptionnelles, où la recherche a montré, par ses résultats, que le participant doit nécessiter d'une intervention vitale, représente tout de même, aux yeux de trois membres, des exceptions au principe d'offrir au participant le droit de ne pas connaître ses résultats personnels. Un autre précise qu' « il faut être très, très prudent », dans ce contexte de retour des résultats individuels.

Question n°12: Mise en place des modalités du retour des résultats dès le protocole initial de recherche ?

Tableau 12

| | <i>Oui</i> | <i>Non</i> |
|--|------------|------------|
| <i>Pensez-vous que la mise en place des modalités de ce retour global et/ou individuel doit être envisagé dans le protocole initial de recherche ?</i> | 18/19 | 1/19 |

Les membres, de manière quasi-unanime, pensent que la mise en place des modalités du retour des résultats devrait être envisagée dans le protocole initial de la recherche. En effet, ils sont dix-huit à soutenir cet avis, un seul s'y opposant.

Ce membre s'oppose à ce principe parce que, de son point de vue, « préciser par avance, c'est un moyen d'être certain de ne pas être responsable. » « Et bien, non, ce n'est pas cela la médecine et la responsabilité sur autrui, ce n'est pas un contrat juridique, c'est un contrat, je dirais, fraternel pour ne pas dire spirituel », insiste-il.

Quatre membres légitiment la mise en place des modalités du retour des résultats, dans le protocole initial de recherche, en établissant un parallèle avec l'information qui est donnée quant à l'institution de celle-ci. L'un d'eux souligne que l'« on a bien le cadre de départ de l'information, alors que l'on est au moins la trame de la présentation des résultats. » Un autre pense qu' « après tout, dans la mesure où l'on met un protocole de recherche en place, où l'on recueille un consentement et où l'on donne une information », il est pertinent de dire, dès le départ, de quelle manière les résultats seront rendus.

Quatre interlocuteurs pensent qu'il est bénéfique pour les participants que les modalités de ce retour figurent dans le protocole mais également dans l'information qui leur est communiquée, que ce soit au travers d'une fiche ou bien d'un entretien. Deux témoignages expliquent que cela donnerait à ces derniers « une plus grande liberté de choix face à une information plus complète. » Selon un autre avis, « cela peut être très violent de recevoir, après la participation, un courrier qui vous annonce quelque chose que vous avez oublié, alors

que les investigateurs peuvent très bien s'engager et préciser, dès le début, quand les résultats pourront être accessibles et à qui il faudra s'adresser. »

D'après un interlocuteur « si cela paraît dans le protocole, cela pourrait aider les CCPPRB à donner un avis sur les modalités qui sont prévues. » Un de ses confrères note que « cela permettrait d'initier, dès le départ, une réflexion sur les perspectives de la recherche et de se prononcer sur ce que l'on fera par la suite des résultats » et à un autre le soin d'ajouter que c'est une démarche « indispensable parce que sinon on ne donnerait peut-être pas toutes les informations et on ne serait pas attentif au retour proprement dit. »

Deux témoins pensent que cette mise en place dans le protocole initial est fondée ne serait ce que pour des raisons matériels et des questions de coûts. « Il faut que le CCPPRB s'assure que l'équipe, qui prévoit la recherche, fasse, au départ, ses meilleurs efforts pour pouvoir rendre les résultats. »

Un membre souligne qu'il faut garder en mémoire qu'il peut y avoir des événements ou découvertes inattendus au cours de la recherche et que la mise en place des modalités du retour des résultats, dès le début des investigations, reste sous réserve des résultats obtenus en cours d'études et que, dans le cas d'études très longues, ce principe risque de poser quelques problèmes.

Un interlocuteur précise qu'il faudrait de plus rappeler au participant, au travers d'une discussion explicite, qu'il est en droit de demander, à tout moment, des renseignements à l'investigateur, sur la recherche en elle-même et notamment le retour des résultats et ses modalités.

Il est à noter que parmi tous les membres, un s'exprime particulièrement sur le retour des résultats individuels et deux sur le retour des résultats globaux.

Question n°13 : Résultats globaux et modalités

Tableau 13

| <i>Sur quels critères les CCPPRB devraient-ils valider le retour des résultats globaux d'une recherche ?</i> | <i>Oui</i> | <i>Non</i> |
|--|------------|------------|
| Sur les outils utilisés pour ce retour | 18/19 | 1/19 |
| Sur le contenu de ce retour | 18/19 | 1/19 |
| Sur le moment de ce retour | 17/19 | 2/19 |
| Sur la personne qui délivre ce retour | 18/19 | 1/19 |
| Sur la situation psychologique et la fragilité du participant à la recherche | 14/19 | 5/19 |

La grande majorité des membres pensent que le CCPPRB devrait valider le retour des résultats globaux d'une recherche sur les quatre premiers critères qui apparaissent dans le tableau 13. En effet, seul un membre s'y oppose dans le cadre des trois critères, que sont les outils utilisés pour le retour, le contenu du retour et la personne qui le délivre et seulement deux dans le cadre du moment de ce retour. En ce qui concerne la situation psychologique et la fragilité du participant à la recherche, la validation de ce critère par le CCPPRB est soutenue par les trois quarts des membres et cinq membres s'y opposent.

Quatre membres précisent que ce concept du retour des résultats entre certainement dans le cadre d'une recommandation pour l'investigateur et l'équipe qui mènent la recherche, qui auraient alors à se demander comment ils vont organiser le retour des résultats, à en élaborer les diverses modalités au préalable de l'étude puis, en tenant compte des pathologies et des résultats obtenus, à les envisager et les présenter au CCPPRB pour avis consultatif. Ainsi ce dernier « devrait approuver les modalités précises de ce retour qui doivent être faites sous la responsabilité de l'investigateur. »

Selon un avis, « il n'est pas certain qu'il faille entrer dans les détails de ces modalités » mais simplement donner des indications honnêtes et précises pour rendre crédible le retour des résultats et montrer l'importance que l'on y attache. Un membre précise qu'en pratique ce serait difficile à gérer mais que le CCPPRB pourrait « au moins s'assurer que la personne qui lance l'étude se soit posée la question et ait réfléchi au cadre dans lequel elle peut rendre les résultats. Le seul fait de poser la question n'est pas neutre. »

Un membre affirme que cela entre totalement dans la mission des CCPPRB tel qu'ils sont conçus actuellement parce que cela relève, « comme tout le reste, de l'éthique et non pas du scientifique » mais qu'« il faudra un décret pour le préciser » parce qu'on ne leur demande pas encore de le faire. Un autre précise que « c'est effectivement de l'ordre de la protection des personnes » et deux témoignages ajoutent que cela permettrait aux membres de comprendre comment se passe et s'organise le retour des résultats et qu'ils en seraient ravis.

Un interlocuteur avoue cependant qu'« il ne faudrait pas que l'avis d'évaluation du CCPPRB reste uniquement consultatif. Il faudrait qu'il ait une implication plus grande dans le système » mais que c'est alors « un problème de loi. »

Il apparaît évident pour deux membres que, dans la mesure où le CCPPRB valide les modalités du départ, il n'y a aucune raison pour que celles du résultat final ne le soient pas également. En effet, il y a « une corrélation entre les deux parce que la façon dont sera rendu les diagnostics découle de facto du protocole de recherche » et face à cette symétrie, « il faut accorder le même soin à l'information qui va être délivrée, à la fin d'une étude, qu'à celle qui est donnée au début. »

Un témoin s'oppose à ce que les CCPPRB s'emploient à valider les critères du retour des résultats globaux parce que en tenant ce rôle, ces comités deviendraient des « organismes de pouvoir. »

Il est intéressant de relever qu'une personne a été troublée par le terme 'valider' employé dans cette question précisant qu'il est inadéquat, le CCPPRB ne pouvant que rendre un avis consultatif.

En ce qui concerne les outils utilisés pour le retour des résultats globaux, un membre explique leur importance par le fait qu'« ils conditionnent une démarche systématique ou non systématique de ce retour. » Deux autres pensent que « dans le cas de recherches cognitives,

épidémiologiques ou très larges, un courrier devrait suffire » et qu' « il y a des études où des lettres individuelles seraient plus adaptées que des revues. » Un membre pense que le retour des résultats globaux peut se faire par écrit mais également au cours d'un entretien, de la même manière qu'est recueilli le consentement écrit du participant, dans le cadre d'explications orales.

La validation du contenu du retour des résultats doit permettre, selon deux membres de s'assurer de la sincérité et de la franchise de l'information qui est rendue et d'être vigilant sur le fait de ne pas laisser de faux espoirs aux personnes qui ont participé à la recherche.

Un membre pense que valider le moment du retour des résultats d'une recherche, reste difficile à réaliser par le CCPPRB car cela impliquerait de travailler au cas par cas.

Quatre témoignages affirment que ce retour de l'information doit avoir lieu au terme de l'étude, « que ce soit une analyse intermédiaire qui mette fin à l'essai ou que ce soit sa fin normale et naturelle. » Deux autres avis s'intéressent au contexte du malade expliquant que « cela dépend si il y a une application », que « si c'est juste une information et qu'il n'y a pas grand chose à faire, il y a à donner probablement au participant un temps de réflexion » et, par ailleurs, qu'« un médecin peut juger si il n'est pas dans un état psychologique lui permettant de recevoir les résultats parce qu'il a d'autres préoccupations ou que son état de santé s'est aggravé. »

Six membres soutiennent qu'il est de la responsabilité de l'investigateur, qui est le médecin initiateur de la recherche, de retransmettre les résultats globaux.

Deux membres insistent sur le fait que la psychologie du patient est une préoccupation importante du CCPPRB surtout si « l'on estime que dans la restitution des résultats, il pourrait y avoir des éléments perturbateurs ou intrusifs pour le sujet et donc destructeurs pour lui. » De plus, un témoin précise qu'« il serait intéressant que l'on se préoccupe de la situation psychologie du participant et de sa fragilité dès le début de la recherche et pas seulement à la fin. » Un membre ajoute « que le CCPPRB a aussi un rôle d'avertissement pour s'assurer que les procédures psychologiques sont bien mises en place pour qu'effectivement le vécu de cette information du retour des résultats ne soit pas traumatisante. » Un autre préconise que, de ce fait, « on peut y aller progressivement et voir si le patient continue à souhaiter d'avoir les résultats » et par ailleurs un de ces collègues pense que le CCPPRB n'est pas apte à évaluer la psychologie du participant et que seul l'investigateur est capable de savoir si il est apte à comprendre et à recevoir ces résultats.

Quatre membres affirment que le CCPPRB ne peut juger de la psychologie du participant et donc de sa fragilité, et qu'il serait plus approprié que ce critère soit assuré par le médecin ou l'investigateur, qui pour leur part, connaissent plus particulièrement les patients. Un membre considère que le CCPPRB n'a pas à « s'ériger en tribunal de la faculté psychologique des gens, sauf pathologie psychiatrique avérée, personnes sous tutelle ou juridiquement protégées. » Deux autres rejoignent cet avis en attestant, par ailleurs, que le CCPPRB pourrait essentiellement statuer sur la présence ou non d'un psychologue lors du retour des résultats.

Question n°14 : Résultats individuels et modalités

Tableau 14

| <i>Sur quels critères les CCPPRB devraient-ils valider le retour des résultats individuels d'une recherche ?</i> | <i>Oui</i> | <i>Non</i> |
|--|------------|------------|
| Sur les outils utilisés pour ce retour | 15/19 | 4/19 |
| Sur le contenu de ce retour | 15/19 | 4/19 |
| Sur le moment de ce retour | 15/19 | 4/19 |
| Sur la personne qui délivre ce retour | 15/19 | 4/19 |
| Sur la situation psychologique et la fragilité du participant à la recherche | 10/19 | 9/19 |

Selon le tableau 14, on remarque que les trois quarts des membres pensent que le CCPPRB devrait valider le retour des résultats individuels au niveau des outils utilisés pour ce retour, de son contenu, du moment de ce retour et de la personne qui délivre ce retour, quatre membres rendant, dans chacun des cas un avis, défavorable.

Les réponses sont partagées dans le cas de la situation psychologique et de la fragilité du participant à la recherche, où dix membres sont d'avis à ce que le CCPPRB valide ce critère et neuf, par contre, s'y opposent.

Trois membres pensent que, dans le cas d'un retour des résultats individuels, valider ces modalités n'est pas du rôle des CCPPRB mais de celui de l'investigateur et de son équipe ou bien du médecin qui a vu le sujet au cours de la recherche et qui connaît son patient. Selon eux « le CCPPRB peut se prononcer sur un essai mais il ne peut pas entrer dans le domaine individuel qui implique la personne et s'inscrit dans le cadre d'une relation médecin-patient » et d'autre part, « ce n'est pas au CCPPRB, qui est capable, de se substituer aux déficiences de la médecine actuelle. »

Quatre personnes pensent qu'il est difficile de différencier le rôle que le CCPPRB pourrait avoir, quant à l'attestation de ces modalités, dans le cadre de résultats globaux ou bien individuels, précisant qu'il a, dans ces deux cas de figure, « un rôle essentiel ». Un avis imagine, en effet, que les participants une fois confrontés aux résultats globaux finiront par s'interroger sur leurs résultats personnels. De plus, un membre précise que cette mission du CCPPRB est importante parce qu'il y a toujours une tentation de ne pas rendre les résultats individuels.

Trois membres expliquent que le CCPPRB a à tenir ce rôle de validation de ces modalités d'autant plus dans le cas d'un retour des résultats individuels.

Deux témoignages établissent un parallèle avec le début de la recherche et expliquent que « dans la mesure où le CCPPRB veille à l'information individuelle, au respect des droits individuels, à la bonne information des risques encourus, si on étend ses missions à ce qui se

« passe au niveau des résultats adressés, il lui faut aussi s'assurer que les procédures d'information individuel respectent la personne. »

Il est intéressant de relever qu'une personne a été troublée et gênée par le terme 'valider' employé dans cette question.

Un membre explique que, dans le cadre des outils utilisés pour ce retour des résultats individuels, un entretien serait plus approprié lorsqu'il « y a une corrélation entre la recherche et la pathologie du patient » et que le rôle du CCPPRB prend toute sa dimension dans le cas où il faudrait avoir recours à la présence d'un psychologue lors de cet entretien.

Un témoin pense que le retour des résultats individuels devrait avoir lieu lorsque l'étude est achevée parce qu'il n'est pas pertinent pour le participant d'être au courant, au fur et à mesure de la recherche, des diverses analyses réalisées. Un autre soutient que, si il existe « des implications individuelles directes fortes et donc une utilité pour le patient, ce retour des résultats individuels doit être mis en place très rapidement. »

Deux personnes interrogées soutiennent qu'il est de la responsabilité de l'investigateur ou du médecin traitant de conduire la retransmission des résultats individuels et que cela nécessiterait peut-être « l'avis d'un comité extérieur, d'une instance qui déciderait si il faut s'entourer de précautions supérieures en ce qui concerne ce retour. » Selon un avis, un psychologue pourrait également se charger de la communication des résultats individuels, sachant plus facilement s'adapter et donc accompagner certaines personnalités, certaines psychologies rencontrées parmi les patients.

Selon l'avis d'un membre, il serait important que le CCPPRB soit au fait de la trame, la présentation de ces résultats individuels et qu'il ait à valider ce que le médecin propose mais que « cela reste du domaine du médecin de voir en fonction de tel ou tel individu, même si les résultats ne semblent pas être d'une gravité importante en terme de conséquence, les patients qui sont plus fragiles psychologiquement. » Huit interlocuteurs suivent cette opinion.

➤ *Les missions du CCPPRB actuelles et futures dans le cadre du retour des résultats globaux et individuels et de leurs modalités*

Par les différentes questions qui interviennent dans cette cinquième partie, nous voulions savoir ce que les membres des CCPPRB intègrent, à leurs missions actuelles, sur le plan du retour des résultats et de leurs modalités, aussi bien dans le cas de figure des résultats globaux que de celui des résultats individuels. Dans le cas où ils ne considèrent pas que ces points entrent dans leurs missions, une question leur demande à qui ils confieraient cette responsabilité.

De plus, il nous intéressait de connaître leurs avis sur une évolution future de ces missions.

Question n°15 : Le retour des résultats globaux et individuels, leurs modalités et les missions actuelles des CCPPRB

Tableau 15

| <i>Pensez-vous qu'aujourd'hui, les points suivants font partie des missions des CCPPRB ?</i> | <i>Oui</i> | <i>Non</i> |
|--|------------|------------|
| L'opportunité de donner aux participants les résultats globaux | 16/19 | 3/19 |
| Les modalités selon lesquelles ces résultats globaux seront donnés | 13/19 | 6/19 |
| L'opportunité de donner aux participants les résultats individuels | 9/19 | 10/19 |
| Les modalités selon lesquelles ces résultats individuels seront donnés | 8/19 | 11/19 |

L'opportunité de donner aux participants les résultats globaux

La majorité des membres pensent que l'opportunité de donner aux participants les résultats globaux fait effectivement partie, aujourd'hui, des missions des CCPPRB, seul trois membres rendent un avis négatif à ce sujet.

Un membre précise que actuellement l'opportunité est en fait une obligation et quatre autres expliquent qu'aujourd'hui cette mission est en effet dictée par la loi du 4 mars 2002 et que les CCPPRB ont à vérifier que l'on informe les participants de la mise à leur disposition des résultats globaux et de leur possibilité de les obtenir si ils le désirent. Un témoignage affirme que « c'est au CCPPRB de vérifier que l'on va offrir ce retour mais ce n'est pas à lui de l'offrir. »

Selon un avis, « le plus important, ce serait que les résultats globaux reviennent au CCPPRB et qu'une fois rentrés officiellement, ils soient donnés. Ce qui permettrait notamment d'avoir la possibilité de rendre l'information globale publique. »

Les modalités selon lesquelles ces résultats globaux seront donnés

Deux tiers des membres considèrent que les modalités selon lesquelles les résultats globaux sont donnés entrent, actuellement, dans les missions des CCPPRB, six s'opposent à cette considération.

Trois membres expliquent que, même si ce point fait partie des missions du CCPPRB, il est à préciser et à mettre en place parce qu'en pratique, les modalités du retour des résultats globaux ne sont pas encore inscrites dans les protocoles, que « c'est encore flou » et que « les CCPPRB sont assez libres sur cet aspect du retour. » Deux membres précisent, par exemple, que le CCPPRB « pourrait éventuellement donner un avis consultatif sur une feuille d'informations concernant les résultats de la recherche et qui serait un parallèle de la feuille d'information au patient. »

Un membre précise que ce cas de figure entre dans le cadre des missions des CCPPRB car « il donne l'autorisation de faire la recherche et que le participant doit être informé que ce comité est apte intellectuellement de donner un avis sur le retour par rapport à la recherche mais aussi par rapport à la personne à qui elle s'adresse. »

Selon un témoignage, ces modalités des résultats globaux « devraient être définies de façon théorique, une fois pour toute, pour tout le monde et pour toute la recherche » et le CCPPRB n'a pas de rôle à tenir les concernant.

De plus, un membre soutient que le CCPPRB doit valider ces modalités mais qu'il ne doit pas les élaborer.

Un autre pense que le CCPPRB ne peut pas les surveiller, que « pour l'instant il se prononce, il est sollicité pour son avis mais il n'intervient pas et ne tient pas un rôle d'inspection. »

L'opportunité de donner aux participants les résultats individuels et les modalités selon lesquelles ces résultats individuels seront donnés

En se référant au tableau 15, on remarque que les avis sur l'opportunité de donner aux participants les résultats individuels et sa place au coeur des missions des CCPPRB actuelles sont partagés. Ainsi dix membres s'y opposent et neuf pensent que ce point tient une place dans les missions de ces comités.

Il en est de même dans le cadre du dernier point évoqué qui concerne les modalités selon lesquelles ces résultats individuels sont donnés, où l'on observe que onze membres ne considèrent pas que ce point fait partie des missions du CCPPRB et huit le pensent.

Nous avons décidé de présenter, dans une même sous-partie, les commentaires des différents membres sur les deux cas du tableau 15 évoqués ci-dessus, car ces derniers s'expriment sur ces deux points simultanément.

Un membre considère que ces deux points n'entrent pas dans le cadre des missions actuelles des CCPPRB car selon lui « c'est effrayant qu'il faille envisager de le préciser. Cela pose la question de quelle médecine nous avons aujourd'hui en France et quels médecins sont de nos jours formés dans ce pays. »

Quatre membres soutiennent que le CCPPRB n'a pas à réglementer, valider ou bien surveiller une relation qui, dans le fond, est individuelle. Ainsi selon leur avis, le fait de donner les résultats individuels est opportun mais ce concept ne peut se discuter qu'entre spécialistes, par exemple dans le cadre bien précis de l'équipe qui a lancé la recherche. Un membre explique, en effet, que « même si l'individu a le droit à cette information, la distribuer n'est pas si simple et il faut savoir le faire parce que cela peut-être à doubles tranchants. » De plus un autre témoignage précise qu'« il n'y a pas tellement de questions à se poser car cela dévie très rapidement dans le clinique, dans l'utile » et que, dans ce cadre là, le CCPPRB n'a plus vraiment sa place.

Selon l'avis d'un interlocuteur, ces deux points ne s'inscrivent pas dans les missions actuelles des CCPPRB car les résultats individuels ne sont pas rendus, les patients n'ont donc pas la possibilité de les connaître et les membres des CCPPRB ne discutent pas non plus à ce sujet.

Trois membres pensent que le CCPPRB doit prendre ses responsabilités dans toutes les situations et que s'il fallait rendre les résultats individuels, il faudrait qu'il prenne en charge l'opportunité de donner aux participants les résultats individuels et les modalités selon lesquelles ces résultats individuels seront donnés. Selon un témoignage, « si on fait la symétrie par rapport à l'information avant l'essai, si l'on veut appliquer les missions de protection, que l'on contrôle l'information qui est donnée au début et si on a les compétences de juger l'information initiale sur les conditions de la recherche et ses objectifs, on doit avoir les compétences qui nous permettent de juger et d'apprécier ce retour d'informations. »

Les autres avis présentés ci-dessous portent sur les quatre points énoncés dans le tableau 15.

Trois membres ont rendu un avis négatif sur ces quatre points. L'un souligne, en effet, qu'ils ne sont pas inscrits dans le cahier des charges actuel des CCPPRB. Un autre considère que ces aspects « relèvent de l'éthique et non pas d'un CCPPRB. » Le troisième remarque que, même si cela serait bénéfique, le CCPPRB ne s'en charge pas actuellement.

Selon un avis général sur cette question, la loi actuelle ne précise pas suffisamment toutes les conditions nécessaires à la mise en place d'un retour des résultats pertinent et la prochaine loi n'étant à peine plus détaillée, il est du devoir des membres des CCPPRB, dans ces circonstances, de l'interpréter et de prendre des risques.

Deux membres qui ont rendu un avis favorable sur les différents points évoqués, pensent, en effet, que les CCPPRB ayant se doivent de s'assurer que toutes les précautions sont prises, quant au retour des résultats, afin de garantir une protection maximale de la personne qui se prête à une recherche.

Question n°16 : Autres détenteurs de ces missions reposant sur le retour des résultats ? – (Question ouverte)

A travers cette question, nous voulions que les membres précisent à qui devraient être confiés ces différents points, dans le cas où ils auraient soutenu qu'ils n'entraient pas dans les missions des CCPPRB. Les membres se sont exprimés uniquement dans le cadre des deux derniers points évoqués lors de la question précédente, soit l'opportunité de donner aux participants les résultats individuels et les modalités selon lesquelles ces résultats individuels seront donnés.

Tableau 16

| <i>Personnes qui devraient avoir la responsabilité de l'opportunité de donner aux participants les résultats individuels et des modalités selon lesquelles ces résultats individuels seront donnés</i> | <i>Nombre de membres soutenant ce point de vue</i> |
|--|--|
| Investigateur de la recherche | 7 |
| Médecin personnel du participant | 1 |
| Comité scientifique | 1 |
| Spécialistes qui pourraient juger de l'utilité des résultats individuels | 1 |

Sept membres pensent que l'opportunité de donner aux participants les résultats individuels et les modalités selon lesquelles ces résultats individuels seront donnés devraient être confiés à l'investigateur de la recherche.

Un membre pense plutôt que ces deux aspects du retour des résultats individuels relève de la responsabilité du médecin personnel du participant.

Un membre ne considère pas que ces deux derniers points devraient être à la charge de l'investigateur seul, mais que cela devrait être confié à « un comité scientifique, une instance plus scientifique que les CCPPRB, qui validerait, dans certains cas, la pertinence d'aller jusqu'aux résultats individuels à partir des résultats globaux, quitte à transmettre après le support écrit ou le contenu de l'information à ces derniers qui pourraient les valider. »

Selon l'avis d'un interlocuteur, ces deux aspects devraient être confiés à des spécialistes qui pourraient juger de l'utilité de ces résultats individuels.

Question n°17 : Le retour des résultats globaux et individuels, leurs modalités et l'évolution des missions des CCPPRB

Tableau 17

| <i>Nous venons de vous poser cette question sur la situation actuelle. A l'avenir, pensez-vous que les missions des CCPPRB devraient évoluer quant :</i> | <i>Oui</i> | <i>Non</i> |
|--|------------|------------|
| A l'opportunité de donner aux participants les résultats globaux ? | 13/19 | 6/19 |
| Aux modalités selon lesquelles ces résultats globaux seront donnés ? | 16/19 | 3/19 |
| A l'opportunité de donner aux participants les résultats individuels ? | 17/19 | 2/19 |
| Aux modalités selon lesquelles ces résultats individuels seront donnés ? | 17/19 | 2/19 |

L'opportunité de donner aux participants les résultats globaux

Si l'on se réfère au tableau 17, on remarque que deux tiers des membres pensent que les missions du CCPPRB devraient évoluer quant à l'opportunité de donner aux participants les résultats globaux, six membres ne le jugent pas nécessaire.

Les avis négatifs se justifient par l'existence de la loi du 4 mars 2002 qui donne déjà les directives à appliquer dans ce cas de figure.

Cependant, un membre pense que pour l'instant l'investigateur se doit de noter dans sa lettre d'information que le participant peut avoir accès aux résultats globaux de la recherche, mais que le CCPPRB pourrait éventuellement « être vigilant sur le fait que cela se fasse bien dans la réalité. »

Les modalités selon lesquelles ces résultats globaux seront donnés

Dans ce cas de figure, les membres répondent, en majorité, qu'ils seraient favorables à une évolution des missions des CCPPRB quant aux modalités selon lesquelles les résultats globaux seront donnés, seuls trois membres s'y opposent.

Un membre précise que ce point devrait être inscrit dans les missions des CCPPRB.

Selon un témoignage, les missions du CCPPRB n'ont pas à évoluer, dans le cadre de la loi, car ce dernier se doit d'interpréter le droit selon ses moyens et non pas de le dicter. Pour ce membre, dans le cas où les règles viennent à manquer, le CCPPRB doit assumer ses responsabilités et prendre les décisions qui s'imposent pour le bienfait et la protection des patients qui s'investissent dans une recherche.

L'opportunité de donner aux participants les résultats individuels et les modalités selon lesquelles ces résultats individuels seront donnés

Un membre soutient que les missions des CCPPRB devraient évoluer quant à ces deux points parce qu'il entre dans le contexte de la protection des personnes. D'après ces propos, « si les patients exprime le besoin de recevoir les résultats individuels, le CCPPRB sera obligé de prendre position et de donner un avis recherche par recherche, en disant si, selon les circonstances, il sera possible de rendre ces résultats aux participants ou non. » un autre interlocuteur pense également que le CCPPRB devrait effectivement rendre un avis mais ne pas aller au-delà, parce qu'« après cela entre dans la relation médecin-patient ». Ces deux membres avouent, qu'au jour d'aujourd'hui, les CCPPRB ne sont pas dans des dispositions et des préoccupations permettant d'envisager une telle mission dans un futur proche.

Un autre témoignage affirme qu'« il serait quand même bien de devancer les choses, face au peu d'aide fournie par les guidelines nationaux. »

Les autres avis présentés ci-dessous portent sur les quatre points énoncés dans le tableau 17.

Un membre admet être favorable à ce que les missions des CCPPRB évoluent sur ces quatre aspects du retour des résultats face au nombre grandissant d'informations générées et à la capacité de ces comités de donner une information directe, complète et claire aux participants. Un autre explique qu'il souhaiterait effectivement que des précisions soient données sur ces quatre points et la place qu'ils pourraient tenir dans les missions des CCPPRB, pensant que « ce ne serait pas plus mal que ce soit un peu plus pensé. »

Selon deux membres les missions du CCPPRB vont évoluer sur le plan du retour des résultats mais que « c'est dommage car c'est un aveu de carence » et cela prouve que « les gens ont besoin d'être rappelé à l'ordre de temps en temps. »

Un témoignage précise qu'une responsabilité quant au retour des résultats peut être problématique au niveau du temps et de la quantité de travail que cela représenterait en plus, pour les comités. En effet, « les CCPPRB sont déjà relativement chargés. »

Au cours de ses propos, un interlocuteur affirme qu'il serait favorable à ce que le texte de loi soit clair concernant les missions des CCPPRB sur le retour des résultats. Un autre ne partage pas cet avis et pense que « le CCPPRB doit être libre de ses méthodes, de ses choix et de définir les conditions dans lesquelles ce retour doit être donné. » Il pense en effet que de détailler les missions du CCPPRB, quant au retour des résultats, dans des décrets d'application ou bien dans la loi, ne ferait que limiter la possibilité d'en discuter.

Deux avis sont assez confiants quant à ce changement, précisant que les CCPPRB s'adapteront et progresseront spontanément comme ils ont toujours été capables de le faire jusqu'à présent.

➤ ***Le retour des résultats face aux modifications des lois d'encadrement de la recherche***

La dernière partie de notre entretien repose sur les modifications apportées par le projet de loi relatif à la politique de santé publique qui vient modifier certaines dispositions de la loi

Huriet-Sérusclat, dans le cadre de l'application de la directive européenne d'avril 2001. Il nous a semblé pertinent de demander aux différents membres quels changements, selon eux, cette révision de lois pouvait amener sur le plan du retour des résultats et des missions des CCPPRB dans ce domaine.

Ces trois dernières questions n'ont pas été posées aux deux premiers membres interrogés car nous les avons ajoutées suite à leurs témoignages, face auxquels, il nous a semblé pertinent de compléter les questions de notre entretien.

Question n°18 : Projet de loi relatif à la politique de santé publique

Tableau 18

| | <i>Oui</i> | <i>Non</i> | <i>Ne sait pas</i> |
|---|------------|------------|--------------------|
| <i>Etes-vous informé du projet de loi relatif à la politique de santé publique qui vient modifier certaines dispositions de la loi Huriet-Sérusclat, dans le cadre de l'application de la directive européenne d'avril 2001 ?</i> | 9/17 | 1/17 | 7/17 |

D'après le tableau ci-dessus, on remarque que neuf membres sont informés du projet de loi relatif à la politique de santé publique qui vient modifier certaines dispositions de la loi Huriet-Sérusclat, dans le cadre de l'application de la directive européenne d'avril 2001, un membre ne connaît pas ce projet et sept doutent, ne sachant pas si ils l'ont déjà lu ou bien si ils en ont déjà eu écho.

Question n°19 : Projet de loi relatif à la politique de santé publique et retour des résultats

Tableau 19

| | <i>Oui</i> | <i>Non</i> | <i>Ne sait pas</i> |
|---|------------|------------|--------------------|
| <i>Quelle que soit votre réponse à la question 18, pensez-vous que ce projet devrait venir modifier la question du retour des résultats ?</i> | 5/17 | 1/17 | 11/17 |

Selon le tableau 19, onze membres ne savent pas si le projet en question devrait venir modifier la question du retour des résultats, cinq personnes interrogées pensent c'est une situation envisageable et un membre ne le pense pas.

Un témoignage précise que ce projet « doit venir donner le résultat individuel, le résultats global et le rapport qu'il y a entre le résultat individuel et le résultat global. »

Un membre explique que, suivant ce projet, le premier mai prochain, un retour des résultats globaux à la demande du participant devrait être établi.

Deux personnes interrogées affirment que ces modifications ne devraient pas venir modifier mais plutôt renforcer cette question du retour des résultats parce que « l'ambiance générale est à la plus grande transparence des méthodes et des résultats » et que « leurs applications permettraient d'éviter des dérives lors du retour de l'information. »

Un témoin justifie son indécision par le fait que ces modifications dépendront de l'intervention des lobbies et que « l'on verra quel type de lobby l'emportera. »

Question n°20: Projet de loi relatif à la politique de santé publique et missions des CCPPRB quant au retour des résultats

Tableau 20

| | <i>Oui</i> | <i>Non</i> | <i>Ne sait pas</i> |
|---|------------|------------|--------------------|
| <i>Quelle que soit votre réponse à la question 18, pensez-vous que ce projet devrait venir modifier les missions des CCPPRB dans ce domaine ?</i> | 5/17 | 1/17 | 11/17 |

Selon le tableau 20, onze membres ne savent pas si le projet en question devrait venir modifier les missions des CCPPRB quant au retour des résultats, cinq personnes interrogées le pensent et un membre donne un avis négatif à ce sujet.

Un membre explique que ce projet va venir modifier les missions des CCPPRB dans ce domaine, que ce n'est pas forcément bien qu'elles le soient mais « que ces changements sont incontournables puisque l'on est dans une air où il faut réglementer de plus en plus, spécifier de plus en plus aux gens quel est leur travail, leur mission et combien de temps ils doivent l'accomplir. »

Un autre affirme que ce projet de loi devrait réviser les missions des CCPPRB « parce qu'elles ne sont pas précisées, dans ce domaine, pour l'instant. »

Deux membres ne donne pas de réponse tranchée mais expliquent que, si cela devient important ou que c'est renforcé dans la loi, « les CCPPRB vont devoir effectivement se pencher sur ce domaine du retour des résultats et mettre en place des fiches d'informations ». Selon cet avis, cela signifie que la protection des personnes devrait s'élargir et qu'elle « commencerait avec le début de la recherche et se terminerait avec la restitution des résultats. »

Un membre précise qu'il souhaiterait en effet que les missions des CCPPRB dans ce domaine changent parce qu'il faudrait lui donner plus de responsabilités. « Il faut responsabiliser les gens, donc on commence par se responsabiliser soi-même avant de demander aux gens de l'être. » Un autre rejoint cet avis en émettant cependant la condition qu'on en donne, aux CCPPRB, les moyens.

Discussion

Le contexte du retour des résultats de la recherche aux participants laisse transparaître de nombreuses questions qui nécessitent une réflexion quant à l'opportunité de rendre les résultats d'une recherche, selon leur caractère collectif ou individuel, et aux modalités de leur communication aux participants. Face au souhait des personnes, qui se prêtent à une recherche, à être intégrées aux protocoles et à en être des acteurs à part entière, en étant informées de façon plus complète sur les choix qui s'opèrent dans le contexte de recherches biomédicales, la divulgation des résultats représente un sujet d'actualité incontournable.

L'évolution des connaissances, dans le milieu de la génétique, est extrêmement rapide. Elle conduit, notamment, à l'émergence de domaines innovants, tel que la pharmacogénétique, dont les recherches sont instaurées dans l'optique d'un traitement personnalisé pour leurs participants. Dans ce contexte, il nous est apparu pertinent d'explorer la question de la communication des résultats de recherche, dans les domaines de la génétique et de la pharmacogénétique, au travers desquels, elle acquiert toute sa complexité et son ambiguïté.

Dans un premier temps, dans le cadre de l'obtention des premiers résultats d'une étude pharmacogénétique mise en place dans la cohorte APROCO-COPILOTE, nous avons, dans la continuité de l'accompagnement de questions éthiques menées dans le cadre des travaux du laboratoire, observé comment se posait, dans la pratique, la question du retour de résultats et comment elle pouvait être gérée.

Ainsi, nous avons recueilli, en assistant à trois réunions du comité de suivi de la banque d'ADN, mise en place pour les exigences de cette étude, les réactions et les discussions des professionnels sur la manière dont la communication de ces résultats aux participants va être instaurée.

Deux études, préalablement réalisées dans le cadre de DEA d'Ethique Médicale et Biologique, et dont l'objectif était de constater les perceptions et les attentes des participants [41] et des professionnels [42] sur ce sujet du retour des résultats de recherches en génétique, nous ont amené à nous intéresser au ressenti du troisième principal acteur d'une recherche biomédicale : le CCPPRB.

Notre optique est de percevoir quel rôle les membres de CCPPRB pensent tenir quant au retour des résultats de recherche, et comment, selon eux, les modalités de ce retour peuvent être envisagées et les questions, attendant à la protection des personnes, pensées et organisées.

Ainsi, nous avons choisi de recueillir les avis des membres de deux CCPPRB, celui de Cochin et celui de Necker, sur cette question émergente, au travers d'entretiens semi-directifs. Les dix-neuf membres que nous avons interrogés reflètent, de manière appropriée, le caractère multidisciplinaire de chacun des CCPPRB, par l'hétérogénéité de leurs spécialités.

Tout au long de la discussion suivante, nous tenterons de mettre en parallèle les réflexions issues de notre enquête par entretiens semi-directifs et celles issues de notre étude des pratiques, réalisée auprès des professionnels du comité de suivi de la banque d'ADN, mise en place au cœur de la cohorte APROCO-COPILOTE.

IV-1- Discussion méthodologique

Il est important de discuter les aspects de notre méthodologie, reposant sur des entretiens semi-directifs auprès de 19 membres de deux CCPPRB.

L'échantillon de membres, auprès de qui nous avons eu la possibilité de mener l'entretien, est faible et n'est pas représentatif de l'opinion de l'ensemble des CCPPRB, puisqu'il concerne deux CCPPRB de la région parisienne. Ainsi les résultats que nous avons obtenus, constituent une étude prospective, de nature qualitative, qui s'inscrit dans le contexte exploratoire de travaux en éthique médicale, visant à faire émerger la réflexion sur les problématiques qui se dégagent des pratiques professionnelles.

Par ailleurs, nous avons choisi de proposer aux membres de répondre à notre entretien par courrier électronique, s'ils jugeaient ne pas avoir de temps à nous consacrer, afin de recueillir un maximum de témoignages. Un membre a ainsi opté pour cette option. Il est vrai que ce recueil de réponses représente un biais car il ne permet pas de spontanéité dans les propos et qu'il ne s'accorde pas avec une véritable enquête par entretiens semi-directifs. Cependant, les réponses recueillies ne se sont pas révélées moins pertinentes et ont été prises en considération.

Après nous être entretenus avec les deux premiers membres, il nous est apparu, à la vue de leurs réponses, qu'il serait pertinent d'ajouter à notre entretien une dernière partie s'inscrivant dans le contexte du retour des résultats, dans le cadre des modifications des lois d'encadrement de la recherche. Nous avons alors pris la décision d'intégrer, à notre entretien, les questions n° 18,19 et 20, sur lesquelles ces deux membres n'ont donc pas eu la possibilité de se prononcer.

De plus, il s'est avéré que certaines questions, par leur formulation, étaient comprises de manières différentes selon les personnes. Ainsi, il est intéressant de remarquer que les membres interprètent le terme « devraient » tantôt comme un futur, tantôt comme une hypothèse, spécifiquement dans le cadre des questions 17, 19 et 20. Ce biais, bien que rendant délicate l'analyse des résultats, permet, néanmoins, de cerner le point de vue des membres par la manière dont ils perçoivent le sens de ces différentes questions.

IV-2- Discussion des résultats

IV-2-1-Missions, compétence et légitimité des CCPPRB

Avant d'entrer dans le vif du sujet et de répondre à nos problématiques, il est intéressant de s'attarder sur la vision que les membres des CCPPRB peuvent avoir de leurs missions et de leurs compétences. Une divergence d'opinion se fait ressentir au travers des réponses des différents membres.

Bien que ces derniers s'accordent à penser que leurs missions s'appuient sur la protection des personnes se prêtant à une recherche biomédicale, selon certains d'entre eux, leur responsabilité doit s'adapter à toutes les situations, tout particulièrement en absence de règles claires, et il est de leur devoir d'interpréter, au mieux, la loi en ces circonstances.

Une autre position transparaît clairement, notamment, dans les cas où les CCPPRB auraient à se prononcer sur les conditions de constitution d'une banque d'ADN. Bien qu'une grande partie des membres intègrent ce point à leur mission, certains avis soutiennent que ces comités ne se suffisent pas à eux-mêmes et que ces situations, qui mettent en jeu des paramètres extrêmement spécifiques, nécessiteraient l'avis complémentaire d'experts extérieurs ou d'instances scientifiques plus spécialisées.

Ces considérations découlent clairement de la perception que les différents membres peuvent avoir de la compétence des CCPPRB. « Le CCPPRB n'a que la compétence de ses membres ». Cette affirmation, souvent exprimée, traduit deux points de vue distincts.

Le premier soutient que cette constitution est un atout enrichissant et que la spécialisation d'un membre dans ces domaines spécifiques est suffisante, car cela lui donne la possibilité d'en expliquer les différents aspects, aux autres membres inexpérimentés en la matière, ces derniers pouvant alors rendre un avis éclairé. Un membre ajoute que l'avantage des CCPPRB réside, au-delà des spécialisations professionnelles de chacun, dans le principe que ces derniers ont, avant tout, un regard de citoyens et qu'ils se doivent de réfléchir et d'agir en tant que tels, pour le bienfait et la protection des participants d'une recherche.

En revanche, le second fait apparaître qu'il est délicat et difficile pour le CCPPRB, de par l'inexpérience de certains de ses membres, de statuer sur des projets scientifiques particulièrement pointus, tels que notamment les conditions de constitution et d'utilisation d'une banque d'ADN.

Ce doute, à évaluer la constitution et l'utilisation de biothèques, a également été exprimé par un CCPPRB, au travers d'une étude effectuée auprès de 28 comités français [43].

Dès lors, dans ce contexte, quelle est la légitimité des CCPPRB ? Leur mission étant d'assurer la protection des personnes qui participent à une recherche biomédicale, l'atteinte d'un tel objectif ne peut-elle pas se révéler problématique face à des essais extrêmement spécifiques, au niveau scientifique, qui présentent des aspects faisant appel à des connaissances poussées ? Il apparaît, en effet, important de comprendre toute la dimension des études afin de rendre un jugement éclairé, qui intègre l'ensemble des données d'un projet et qui permet ainsi d'assurer la protection des personnes en toute sécurité et conscience.

Une question intéressante se pose alors : comment améliorer la composition du CCPPRB pour le rendre compétent dans ces différents champs ?

Par ailleurs, la compétence des CCPPRB pose également la question de la formation de leurs membres, questionnement soulevé par un grand nombre d'entre eux. Actuellement, aucune formation n'est mise à leur disposition et ils acquièrent leur expérience au cours des séances et au travers des recommandations et conseils des plus anciens.

Cependant, même si certains membres considèrent avoir une formation professionnelle suffisante, il apparaît que d'autres expriment le besoin d'être formés à leur rôle dans ces comités.

Une telle formation leur donnerait la possibilité d'acquérir une expérience solide plus rapidement et de pouvoir envisager avec plus d'aisance et de sérénité les situations auxquelles ils seront confrontés et pour lesquelles ils n'avaient pas initialement de connaissances, de part leur profession.

De plus, quelques membres mentionnent un manque d'homogénéité des différents CCPPRB français. L'exigence d'une harmonisation des compétences des CCPPRB, quant à l'évaluation des biothèques, a d'autre part été mise en exergue par l'étude effectuée auprès de 28 comités français, à laquelle nous avons déjà fait référence précédemment [43].

Ainsi, nous pouvons nous demander si une formation nationale ne permettrait pas d'acquérir un fonctionnement plus harmonieux entre les différents CCPPRB existants.

IV-2-2- Retour des résultats et missions des CCPPRB

Le CCPPRB aurait-il un rôle à jouer dans le contexte du retour des résultats de recherche au participant ? Et si c'était le cas, en quoi consisterait-il ?

Retour des résultats, quelle que soit leur nature

De manière générale, il apparaît qu'une grande partie des membres intègrent, à leur mission, le fait de se prononcer sur ce sujet. Aux yeux de la majorité d'entre eux, la compétence et l'autonomie de ces comités apparaissent appropriées dans le contexte de la communication des résultats. A ce propos, quelques membres soutiennent fermement que le CCPPRB doit se donner les moyens de réaliser cette mission afin d'assurer son rôle de « garde-fou » de la recherche et de protéger les personnes qui s'y prêtent.

Un retour des résultats globaux aux CCPPRB ?

Nos résultats ont mis en évidence le souhait des membres des CCPPRB à être informés des résultats globaux obtenus au terme des recherches, pour lesquelles ils ont eu à rendre un avis. Leur communication, actuellement inexistante ou bien exceptionnelle, apparaît préjudiciable et dommageable pour plusieurs d'entre eux.

A l'heure actuelle en France, il n'existe, en effet, pas de suivi de la recherche par les CCPPRB, sauf en cas d'incidents graves au cours de celle-ci, et il pourrait être envisagé qu'à la fin de la recherche, l'investigateur ou le promoteur s'engage à présenter un dossier, comportant une information sur les résultats de la recherche.

Au-delà de permettre aux CCPPRB de se prononcer sur la formulation des résultats et son adéquation à la compréhension des sujets et à leur sensibilité, ce principe aurait pour conséquence importante de faire progresser ces comités. En effet, sans connaissance du déroulement et des aboutissants de la recherche, certains membres ont exprimés qu'il leur était difficile de remettre en question le mode de raisonnement qu'ils suivent afin de formuler un avis sur les études qui leur sont présentées.

D'autre part, passer par le CCPPRB aurait l'avantage d'aboutir, avec certitude, à une mise à disposition des résultats de la recherche, y compris les résultats négatifs [29, 30, 44]. Cela faciliterait, par ailleurs, la transition de ces résultats soit vers un public large sous forme d'un répertoire, par exemple, ou encore la transition vers les participants.

Retour des résultats globaux et individuels

Les membres des CCPPRB envisagent différemment leur rôle dans le cadre du retour des résultats, selon que ces derniers seraient globaux ou individuels. Ils intègrent majoritairement, à leur mission, le fait de se prononcer sur l'opportunité de donner aux participants les résultats globaux et les modalités de leur communication, alors que, dans le contexte d'un retour des résultats individuels, les avis sont beaucoup plus partagés.

En effet, selon l'opinion de la moitié des membres, il s'avère que cette rétrocession des résultats individuels entre dans le contexte de la relation personnelle et individuelle, du médecin et son patient, dans laquelle le CCPPRB n'a finalement plus sa place. De plus, face à la difficulté de communiquer de tels résultats, il a été suggéré que l'opportunité et les

modalités devraient être soumises au jugement et à la responsabilité de l'investigateur, une réflexion pouvant être menée avec les spécialistes de l'équipe de la recherche.

Cette démarche est notamment mise en pratique par le comité de suivi de la banque d'ADN d'APROCO-COPILOTE, qui s'interroge sur les résultats de leur recherche qui peuvent être communiqués aux participants et la manière dont ils doivent l'être.

On peut donc se demander quelles sont la place et la légitimité du CCPPRB, dans le cadre d'un retour des résultats individuels, qui s'inscrit dans un contexte, non plus de recherche, mais clinique. La situation est d'autant plus difficile à évaluer qu'actuellement les CCPPRB ne sont pas confrontés, dans leur pratique à ce type de considérations.

On pourrait néanmoins penser que le CCPPRB pourrait rendre un avis sur les conditions suivant lesquelles l'investigateur compte rendre les résultats individuels de sa recherche. Cependant, une telle mission pourrait révéler une carence. Ne soulèverait-elle pas de nombreuses questions sur la médecine qui est pratiquée, actuellement, en France et ses capacités à assurer la continuité d'une recherche dans le domaine clinique et la prise en charge des participants, qui adoptent alors le statut de patients ?

La perspective d'une évolution de cette mission des CCPPRB quant à l'opportunité et les modalités de rendre les résultats individuels est soutenue par une grande majorité des membres qui souhaiteraient que ce contexte, qui touche la protection des participants à une recherche, soit davantage pensé. Mais les CCPPRB sont-ils dans des dispositions et des préoccupations permettant d'envisager une telle mission, dans un futur proche ?

De manière plus générale, les CCPPRB ont-ils les moyens humains et matériels de s'investir dans la mise en place du retour des résultats globaux et individuels ? En effet, une telle responsabilité peut se révéler problématique au niveau du temps et de la quantité de travail que cela représenterait en plus, pour les comités déjà surchargés par le nombre de dossiers qu'ils ont à traiter.

Ce manque avait été mis en évidence, au cours de notre introduction, lors d'une interrogation sur le rôle des comités de recherche qui consisterait à contribuer à la communication des résultats de cette dernière [30]. Quelles seraient alors les dispositions à mettre en place afin que cette perspective soit réalisable et que les CCPPRB aient la possibilité de la mener à bien, dans leur pratique ?

IV-2-3- Modalités du retour des résultats globaux et individuels et protection des personnes

Dans les parties suivantes, nous présenterons la manière dont les modalités du retour des résultats de recherche sont envisagées par les CCPPRB et comment les questions attendant à la protection des personnes sont pensées et organisées.. Au cours de notre discussion, un parallèle sera mené entre le cadre des résultats individuels, celui des résultats globaux et le point de vue des CCPPRB et les observations issues de notre étude des pratiques, réalisée auprès des professionnels du comité de suivi de la banque d'ADN, mise en place au cœur de la cohorte APROCO-COPILOTE.

Il apparaît que la majorité des membres de CCPPRB serait favorable à s'assurer que l'investigateur, qui lance l'étude, se soit posé la question et ait réfléchi au cadre dans lequel il peut rendre les résultats. Il leur semble pertinent de rendre un avis sur certains critères des modalités d'un tel retour, tels que les moyens utilisés pour ce retour (note d'information, cadre de la relation médecin-patient, internet, etc.), le contenu, le moment et la personne qui le délivre, et cela dans le contexte de résultats globaux comme individuels. La validation du critère reposant sur la situation psychologique et la fragilité du participant à la recherche laisse transparaître des avis moins tranchés, tout particulièrement pour les résultats individuels où ils apparaissent très partagés.

➤ ***Quelle information communiquer aux participants ?***

La nature de l'information à communiquer aux participants constitue une question délicate. Il s'agit en effet de transmettre les informations d'une façon adaptée et compréhensible, de veiller à éviter de transmettre des données qui pourraient être anxiogènes et enfin de travailler la notion d'incertitude associée à certains résultats génétiques afin de les relativiser.

Toute la difficulté réside dans le comportement individuel que les participants vont avoir face aux résultats globaux qui leur seront divulgués et au travers desquels ils peuvent tenter de s'identifier.

Pour leur part, les membres des CCPPRB reconnaissent à l'unanimité la légitimité du retour des résultats de recherche aux participants. Selon eux, on se doit de témoigner une reconnaissance toute particulière aux participants qui ont donné de leur personne par leur investissement, d'honorer l'engagement que l'on a pris à leur égard et de respecter l'impact considérable du retour de l'information, qui leur donne la possibilité de donner un sens et une finalité à leur participation.

Cependant, bien que la connaissance des résultats globaux puisse apparaître bénéfique pour le participant, sur un plan intellectuel, la plupart des membres pensent que la communication des résultats individuels doit s'entourer d'une très grande prudence et d'un maximum de précautions.

Cette nécessité de précautions dans le cadre de résultats individuels est prise en compte par les professionnels du comité de suivi de la banque d'ADN, auprès de qui nous avons réalisé notre étude des pratiques. En effet, ces derniers n'écartant pas l'idée d'un retour de résultats individuels, il leur reste à établir les conditions, particulièrement délicates, qui permettraient une transition vers l'individuel. En ce qui concerne ce retour des résultats, il apparaît primordial pour les professionnels de se concentrer sur le bénéfice que la recherche peut potentiellement apporter aux patients infectés par le VIH qui ont accepté d'être intégrés à l'étude.

Ils se posent alors des questions légitimes, tout d'abord quant à la nature propre de tels résultats : Qu'est-ce qu'un tel retour peut apporter en terme de bénéfice aux participants ? Il est alors apparu pertinent de connaître le ressenti de ces derniers quand aux résultats individuels. Qu'est-ce que les participants perçoivent au travers des résultats individuels ? Qu'en attendent-ils ? Autant de questions qui semblent incontournables pour envisager un retour des résultats individuels en accord avec les attentes des patients.

D'autre part, même si la communication des résultats de la recherche est considérée comme un droit inaliénable du participant, quelques membres soulignent, néanmoins, qu'il n'est pas improbable de se retrouver confronté à des résultats, impossibles à divulguer.

Dans ce contexte, il semble pertinent de ne pas prendre de positions extrêmes qui consisteraient à s'opposer systématiquement à un retour des résultats ou bien à l'instaurer dans toutes les situations. Il semble plus approprié qu'une réflexion soit menée au cas par cas selon la nature de l'essai, du protocole et du type de résultats rendus.

Il est également indispensable de considérer le droit des participant à ne pas vouloir être informés. En effet, une étude préalable portant sur 125 patients de la cohorte APROCO a mis en exergue le fait que 8% de ces patients n'expriment aucune attente quant à un retour des résultats, à quelque niveau que ce soit [27, 41].

Les témoignages des membres reflètent un profond respect de la volonté des participants à ne pas connaître les résultats de recherche. Au travers des propos recueillis, il apparaît qu'il est intolérable d'asséner des vérités aux participants qu'ils ne souhaiteraient pas entendre et que l'on n'a pas le droit de leur imposer des résultats. Cependant, il a été remarqué que le caractère vital de certains résultats peut représenter une exception à ce principe. Ce point est donc essentiel dans la mise en place des modalités de retour.

Pour la majorité des membres, il est donc impératif d'offrir En ce qui concerne la mise en place de cette offre, il a été envisagé, qu'au moment de l'engagement dans l'étude, les investigateurs demandent aux participants si il souhaitent connaître ou non les résultats. Les opinions pouvant évoluer au fil du temps, il serait également intéressant que la question soit posée plus tard dans le déroulement de la recherche.

Il est intéressant de soulever que cette proposition, d'offrir l'opportunité aux participants de ne pas connaître les résultats, au moment de l'engagement dans l'étude, a été considérée et mise en pratique, par les professionnels du comité de suivi du projet DNAtèque. Ainsi, dans la feuille de consentement qui a été communiquée aux personnes, dans l'objectif d'une éventuelle participation à la banque d'ADN, ils ont tenu à laisser la possibilité, aux participants, de formuler leur désir d'accéder ou non aux résultats de la recherche.

A l'issue de la recherche, des suggestions proposent d'envoyer aux participants une lettre qui les informerait que l'étude est terminée, que l'investigateur est à leur disposition pour leur rendre les résultats, s'ils le souhaitent, et que si ils ne souhaitent pas les avoir immédiatement, il sera toujours possible de leur communiquer ultérieurement.

Il a aussi été suggéré qu'il pourrait être pertinent, dans le cadre d'un retour des résultats globaux, de les envoyer aux participants et de leur laisser le choix de les consulter ou non, selon le principe d'autonomie.

A travers notre enquête, nous avons également recueilli les critères que les membres de CCPPRB envisagent pour assurer la protection des personnes dans le cadre d'un retour des résultats de la recherche.

Il est intéressant de constater que ces critères sont essentiellement pris en compte pour un retour individualisé, qui devrait respecter les principes suivants :i) donner, préalablement, au participant, une information claire, précisant la portée des résultats qui peuvent être rendus, ii) respecter les différentes étapes et les temps de réflexion aboutissant à une prise de décision réfléchie du participant, iii) respecter la volonté de ce dernier à recevoir ou non les résultats le concernant, iv) divulguer des résultats ayant un intérêt médical pour le participant, v)

communiquer, avec tact et mesure, une information adaptée au patient et basée sur des vérités, vi) communiquer cette information oralement, au travers d'un entretien avec un médecin, qui possède les compétences requises, et qui peut être accompagné de la présence d'un psychologue, dans certaines situations sensibles.

Ces critères rejoignent en partie les recommandations énoncées par des organismes officiels [28, 45].

Les quelques critères énoncés, dans le cadre d'une communication des résultats globaux, correspondent à : i) prendre le temps de délivrer des résultats compréhensibles, à la portée de chaque participant, ii) respecter l'anonymat des résultats, iii) éviter les dérives industrielles.

Le respect de ces critères permettrait notamment de réagir face à certaines situations problématiques et de les éviter ou les gérer pour le mieux; par exemple les recherches pour lesquelles l'incertitude, le manque de fiabilité et la complexité rendent difficile la prise en charge du participant, les cas où les participants sont fragilisés et vulnérables par un manque de connaissances, une certaine affectivité ou l'appartenance à un groupe à risque, les situations présentant une absence ou un manque d'accompagnement et de dialogue, lors de la communication des résultats aux participants, ou bien encore le non respect de la protection des résultats qui aboutirait à des dérives et à des utilisations abusives. En outre, ces principes de protection des personnes représentent un début de réponse à la question du passage de la recherche à la clinique, et ainsi de savoir comment les résultats individualisés découlant de la recherche seront appliqués et intégrés dans une démarche de soins.

➤ *Comment les résultats devraient-ils être communiqués aux participants ?*

La nécessité de prévoir et d'anticiper le retour des résultats apparaît primordial, face aux difficultés et problèmes que leur communication recèle. Penser la question de ce retour dès l'adhésion du participant au protocole de recherche est une des premières précautions qui devrait être prise.

La grande majorité des membres de CCPPRB sont favorables à ce que la mise en place des modalités de ce retour global et/ou individuel soit envisagée dans le protocole initial de recherche. En effet, une telle démarche donnerait aux participants une plus grande liberté de choix, face à une information plus complète de la recherche, et cela pourrait aider les CCPPRB à donner un avis sur les modalités qui sont prévues.

A un niveau matériel et financier, quelques membres stipulent que cette disposition donnerait la possibilité aux CCPPRB de s'assurer que l'équipe, qui prévoit la recherche, fasse, au départ, ses meilleurs efforts pour pouvoir rendre les résultats.

Cette considération s'avère pertinente face aux lourds moyens et aux ressources financières et logistiques que peut imposer une obligation de retour des résultats de la recherche et qui peuvent représenter un inconvénient supplémentaire et non négligeable pour les professionnels de santé. En effet, en plus de la nécessité d'une disponibilité de temps et de moyens des chercheurs et des cliniciens, afin de permettre l'obtention et la communication de résultats à la portée de tous patients, des difficultés financières et organisationnelles peuvent être rencontrées, notamment dans le cadre d'un retour individualisé, lors des vérifications des données de la recherche avant leur validation, leur passage dans le domaine clinique et leur diffusion.

D'autre part, il a été formulé qu'il serait pertinent pour les participants que les modalités de ce retour figurent dans le protocole mais également dans l'information qui leur est communiquée, que ce soit au travers d'une fiche ou bien d'un entretien. De plus, un avis stipule qu'il serait nécessaire de rappeler au participant, au travers d'une discussion explicite, qu'il est en droit de demander, à tout moment, des renseignements à l'investigateur, sur la recherche en elle-même et notamment le retour des résultats et ses modalités. Ces considérations apparaissent effectivement primordiales et indispensables afin que le participant se sente totalement intégré à la démarche du retour des résultats.

Il faut garder en mémoire qu'il peut y avoir des événements ou découvertes inattendus au cours de la recherche et que la mise en place des modalités du retour des résultats, dès le début des investigations, reste sous réserve des résultats obtenus en cours d'études. De plus, la question du temps de la recherche qui peut s'étaler sur des années est un aspect important à prendre en considération.

Les moyens envisagés pour rendre les résultats sont importants car ils conditionnent une démarche systématique ou non d'un tel retour. Pour quelques membres, un courrier, sous forme de lettre individuelle, peut être envisagé afin de communiquer les résultats globaux. Cependant, il a été également envisagé que ce retour s'effectue au cours d'un entretien, quand cela est faisable, de la même manière qu'est recueilli le consentement écrit du participant.

Dans la pratique, il est intéressant de constater que ces deux considérations ont été prises en compte par les professionnels du comité de suivi, qui ont opté pour que les résultats globaux soient diffusés par l'intermédiaire du volet du bulletin d'information réservé aux patients, ce moyen de communication ayant pour but de favoriser une information orale des résultats globaux assurée par le médecin, lors des visites de suivi.

L'ensemble des membres de CCPRB se prononçant sur le sujet, précise que le retour des résultats individuels doit se réaliser dans le cadre d'un entretien personnel avec un médecin.

Quel que soit le retour, il est primordial de préciser aux participants qu'ils ont la possibilité de poser des questions à tout moment et il est important de s'assurer que ces derniers trouveront toujours un interlocuteur à leur écoute.

Le contenu de l'information divulgué aux participants mérite également une attention toute particulière. Pour les deux types de retour, certains membres affirment qu'il doit s'adapter à la personne auquel il s'adresse, notamment à sa personnalité et son état psychologique du moment. L'information doit être claire, vraie, annoncée avec tact et mesure et formulée dans un langage vulgarisé.

Certains membres précisent à ce sujet, que leur rôle pourrait d'ailleurs consister à s'assurer de la sincérité et de la franchise de l'information qui est rendue et d'être vigilant sur le fait de ne pas laisser de faux espoirs aux personnes qui ont participé à la recherche.

➤ ***A qui devrait être confié la responsabilité de communiquer les résultats aux participants ?***

Au travers de notre enquête, les avis soutiennent qu'il est de la responsabilité de l'investigateur, qui est le médecin initiateur de la recherche, de transmettre les résultats globaux. La transmission des résultats individuels devrait, pour sa part être, sous la responsabilité de l'investigateur ou du médecin traitant.

Le problème de la compétence que nécessite la communication de résultats globaux, et plus particulièrement individuels, dans le domaine de la génétique, a été mis en exergue, par quelques membres. La question de la compétence de ce responsable reste effectivement primordiale face à la difficulté de rendre certains résultats, notamment en génétique où l'explication des données génétiques inclue également celles des risques et incertitudes qui y sont rattachées.

Le médecin qui délivre les résultats doit alors être capable de comprendre leur teneur, de les intégrer et de les communiquer. Le médecin traitant possède-t-il la formation adéquate qui lui permettrait de donner une information éclairée et claire aux participants sur les résultats et leur interprétation ? Il pourrait être plus approprié, face à certaines données spécifiques de ce domaine que le médecin traitant soit suppléé d'un spécialiste scientifique.

De plus, il a été envisagé, par certains membres, qu'un psychologue soit présent lors de l'entretien, sachant plus facilement, de part sa profession, s'adapter et donc accompagner certaines personnalités, certaines psychologies rencontrées parmi les patients.

Un avis stipule que le rôle du CCPPRB prend toute sa dimension dans le cas où il faudrait avoir recours à la présence d'un psychologue, lors de cet entretien. Mais quelle est la légitimité du CCPPRB à juger de la psychologie et de la fragilité des participants ? Ce comité ne peut, en effet, s'ériger en tribunal de la faculté psychologique des personnes, sauf pathologie psychiatrique avérée, personnes sous tutelle ou juridiquement protégées.

En outre, au vue des propos recueillis, le CCPPRB pourrait assumer un rôle d'avertissement pour s'assurer que les procédures psychologiques sont bien mises en place afin qu'effectivement le vécu de cette information du retour des résultats ne soit pas traumatisante pour le participant. Mais il serait de la responsabilité de l'investigateur ou du médecin de voir en fonction de tel ou tel individu, même si les résultats ne semblent pas être d'une gravité importante en terme de conséquences, les patients qui sont plus fragiles psychologiquement.

➤ *Quand est-il approprié de communiquer les résultats de recherche ?*

Face à la perspective d'un retour des résultats obtenus, la question du moment de ce retour se pose de manière incontournable. Faut-il, dans le cas de l'existence de résultats intermédiaires, rendre ces derniers au fur et à mesure de la recherche ou bien à l'issue de celle-ci.

Certains membres des CCPPRB s'accordent à penser que le retour des résultats globaux comme individuels devrait avoir lieu lorsque l'étude est achevée et qu'il n'est pas pertinent pour le participant d'être au courant, au fur et à mesure de la recherche, des diverses analyses réalisées et des résultats intermédiaires qui en découlent.

Il est intéressant de constater que ce n'est pas le choix qui a été fait dans l'étude APROCO-COPILOTE. En effet, il est question, au travers d'une note d'information, diffusée par le médecin, de tenir informer les participants, une fois par an, sur la progression de la recherche [17,40] et, par ailleurs, d'assurer un retour des résultats intermédiaires, en continu, et non pas seulement lorsque la recherche sera achevée.

Quand au retour individualisé, il a été remarqué, par certains membres, que si il existe des implications individuelles directes fortes et utiles pour le patient, il serait pertinent qu'il

soit mis en place très rapidement. Dans le cas contraire, il leur semblerait qu'un temps de réflexion pourrait être donné aux participants.

IV-3- Perspectives

A travers notre travail, il est apparu que la communication des résultats de la recherche aux participants représente un impératif éthique incontournable.

Quelles sont les précautions et les règles à suivre afin d'assurer la transition d'un retour de résultats collectifs, reflétant un ensemble d'individus et qui symbolisent la visée et l'aboutissement d'une recherche, vers la divulgation de résultats individuels, propre à chacun et qui représentent la première étape d'une démarche de soins personnalisée, tout en tenant compte des attentes des participants et des effets anxiogènes que certaines informations personnelles peuvent révéler ?

La prise en compte des réflexions et considérations des membres de CCPPRB ainsi que des professionnels coordonnateurs de projet DNathèque de l'étude APROCO-COPILOTE, apportera un précieux éclairage sur la pertinence de diffuser les résultats aux participants.

Cependant, il semble primordial de mener une réflexion plus en avant, afin d'aider ces acteurs de la recherche dans leur pratique. Cette réflexion doit être menée au cours d'un débat entre les professionnels de la santé et de la recherche biomédicale, les membres des CCPPRB, les participants et le grand public.

En pratique, elle devrait s'appliquer, au cas par cas, et s'adapter aux types de recherches, aux protocoles mis en place, aux pathologies étudiées, à la nature des résultats et aux participants auxquels ces derniers sont destinés et être intégrée au cœur même de la recherche, respectant un devoir d'anticipation.

Il pourrait, par ailleurs, être pertinent, qu'un groupe d'experts, issus de différents horizons, soit invité à débattre sur la communication des résultats de recherche aux participants et que cette initiative débouche sur la publication de recommandations, sur ce sujet, qui pourraient guider les partenaires de la recherche, tel que cela a déjà été mené dans le cadre des tests génétiques [46].

A l'avenir, il pourrait être envisagé de poursuivre l'observation du comité de suivi de la banque d'ADN d'APROCO-COPILOTE, afin de connaître les réflexions qui vont être menées, de manière plus approfondie, sur le retour des résultats individuels de l'étude. La recherche menée par ce groupe de professionnels, étant un modèle phare, par sa qualité de suivi et son ouverture à la réflexion éthique, qui met les droits et les intérêts des participants continuellement en perspective, il serait, en effet, intéressant de connaître les décisions qui seront prises et appliquées dans la pratique, à ce sujet.

L'observation pourrait, à plus long terme, porter sur la manière dont est effectuée la diffusion des résultats, dans les centres, et il pourrait être intéressant d'interroger les participants sur leur ressenti quant à la communication des résultats qui leur a été faite.

D'autre part, il pourrait être pensé d'interroger les associations de patients sur la manière dont ils perçoivent la question du retour des résultats et sur leurs attentes, à savoir, tout

particulièrement, si les modifications apportées par le projet de loi relatif à la politique de santé publique, y répondent.

Un des plus grands objectifs consisterait à étudier les conséquences, que les modifications de ce projet vont entraîner. Est-ce que des changements se feront ressentir dans la pratique des professionnels et des membres de CCPPRB, ainsi que dans le comportement et les exigences des participants et des associations de malade ?

la communication des résultats devra se poursuivre jusqu'à ce que ce temps de la recherche, à la limite entre la recherche et le soin, soit intégré et mise en place de manière responsable et judicieuse dans la pratique, dans le respect des droits des participants et l'intérêt de ces derniers.

Références bibliographiques

- 1- Jonas H., Le Principe Responsabilité, *Ed. Champs Flammarion*, p : 15.
- 2- Mattei J.F., La réflexion scientifique nous interroge sur l'idée même que l'on peut avoir de l'homme, Conférence de la Sffem et du DEA d'Ethique médicale et biologique, Juin 2001.
- 3- Jacquard A., Kahn A. L'avenir n'est pas écrit, *Bayard Editions*, 2001, Pocket : 11719, p : 23.
- 4- Monier R., Chapman J., Schwartz K., Steg G., Münnich A., Petit C., Brice A., la Fédération de Neurologie et le Groupe Hospitalier de la Pitié-Salpêtrière, La génétique, Dossier, Août 1997, {Hyperlink "http://www.frm.org/informez/info_ressources_dossiers_article_sommaire.php"} }
- 5- Sinclair A., Hall J., The very youngest science, *CMAJ*, 2002 Aug 6, 167(3) : 253-4.
- 6- Hervé C., Ethique, politique et santé, Presses Universitaires de France, Décembre 2000, *Puf*: 18, p : 99.
- 7- Boissel J.P., Les espoirs de la pharmacogénétique, INSERM, *Dialogue*, 2002, (10) 12 : 15-30
- 8- Sérusclat F., Génomique et informatique ; l'impact sur les thérapies et sur l'industrie pharmaceutique, Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques, Rapport 20, 1999-2000, {Hyperlink "<http://www.senat.fr/rap/o99-020/o99-020.html>"} }
- 9- Doucet H., L'Ethique de la recherche, Guide pour le chercheur en science de la santé, Les Presses de l'Université de Montréal, Editions Paramètres, *Puf*, Dépôt 2002, p : 52.
- 10- Texte de la loi du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales, modifiée par les lois n°90-86 du 23 janvier 1990, n°91-73 du 18 janvier 1991 et n°94-630 du 25 juillet 1994, Ordonnance n° 2000-548 du 15 juin 2000, Loi "Huriet-Sérusclat", {Hyperlink "<http://www.drcc.ap-hop-paris.fr/lois/huriet.htm>"} }
- 11- Erny I., Ethique et protection des personnes : Qui fait quoi ? , Actualités et dossier en santé publique, *Revue trimestrielle du Comité de la santé publique*, n°22, mars 1998, p : 2-4.
- 12- Huriet C., Le fonctionnement des comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale, Rapport d'information 267, Commission des Affaires sociales, 2000-2001, {Hyperlink "<http://www.senat.fr>"} }
- 13- Décret n° 90-872 du 27 septembre 1990 portant l'application de la loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 modifiée relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales et modifiant le code de la santé publique (J.O. du 28 septembre 1990).
- 14- Guérin C., Analyse des valeurs individuelles intervenant dans l'avis rendu par les membres des CCPRB, DEA - Promotion : 1992-1993.

15- Duguet A.M., Rôle des CCPPRB dans l'éthique de la recherche, Séminaire d'experts de l'IIREB, Paris, le 4 et 5 décembre 2003.

16- Loi Huriet-Sérusclat (Loi 88-1138 du 20 décembre 1988 (J.O. du 22 /12/88) modifiée par les lois 90-86 du 23 janvier 1990 (J.O. du 25/1/90), 91-73 du 18 janvier 1991 (J.O. du 20/1/91), 92-1336 du 16 décembre 1992 (J.O. du 23/12/92), 93-5 du 4 janvier 1993 (J.O. du 5/1/93)) et Lois de Bioéthique (94-630 du 25 juillet 1994 (J.O. du 26/7/94)), Révision du Code santé publique et nouvelle numérotation des articles (Ordonnance du 15 juin 2000).

17- Doin Éditeurs / Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Loi du 20 décembre 1988 modifiée sur la protection des personnes qui se prêtent aux recherches biomédicales, Guide pratique, *Nouvelle Edition*, 1997, Collection "Les guides de l'AP-HP", Edition : Direction de la Communication.

18- Directive 2001/20/CE du Parlement Européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain, *Journal Officiel de la Communauté Européenne L-121*, 1-5-2001, pages 34-44, {Hyperlink "http://europa.eu.int/eur-lex/fr/archive/2001/l_12120010501fr.html"}.

19- Projet de loi relatif à la politique de santé publique, adopté par l'Assemblée Nationale en première lecture, le 14 octobre 2003, puis modifié et adopté par le Sénat en première lecture, le 19 janvier 2004, puis modifié et adopté par l'Assemblée Nationale en deuxième lecture le 27 avril 2004, 30 avril 2004, {Hyperlink "<http://www.senat.fr/dossierleg/pjl03-019.html>"}.

20- Loi n°2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et de la qualité du système de santé, *JORF* n°54 du 5 mars 2002, p : 4118.

21- Amendement n°329, Séance du 31 janvier 2002, Compte rendu intégral des travaux parlementaires, {Hyperlink "<http://www.senat.fr/seances/s200201/s20020131/sc20020131051.html>"}.

22- Callies I., Moutel G., Duchange N., Sharara L., Hervé C., Communication of the results to those participating in biomedical research, *Presse Med* 2003 ; 32 : 917-8.

23- Amendement n°125, Séance du 15 janvier 2004, Compte rendu intégral des travaux parlementaires, {Hyperlink "<http://www.senat.fr/seances/s200401/s20040115/s20040115013.html>"}.

24- Emmanuel E.J., Wendler D., Gardy C., What makes clinical research ethical ?, *JAMA*, 2003, 283 (20) : 2701-2711.

25- Fernandez C.V., Kodish E., Weijer C., Informing study participants of research results : An Ethical Imperative, *IRB : Ethics & Human Research*, 2003, 25 (3) : 12-19.

26- TRT-5, Commentaires et propositions sur le projet de révision de la loi Huriet - L'analyse et les amendements déposés par le TRT-5, 1 octobre 2003, {Hyperlink "http://www.actupparis.org/IMG/pdf/loi_huriet_trt5.pdf"}.

- 27-** Moutel G., Duchange N., Raffi F., Sharara L., de Montgolfier S., Théodorou I., Noël V., Bricaire F., Hervé C., Leport C., and the APROCO Study Group, Communication of pharmacogenetic research results to HIV infected treated patients: professionals versus patients' standpoint, Soumis à publication.
- 28-** NBAC, National Bioethics Advisory Commission: Report on research involving human biological materials : ethical issues and policy guidance, 1999, {Hyperlink “<http://www.georgetown.edu/research/nrcbl/nbac/hbm.pdf>”}.
- 29-** Mann H., Research ethics committees and public dissemination of clinical trial results, *Lancet*, 2002 Aug 3; 360(9330) : 406-8.
- 30-** Pich J., Carné X., Arnaiz J-A., Gomez B., Trilla A., Rodes J., Role of a research ethics committee in follow-up and publication of results, *Lancet* 2003 ; 361 : 1015-16.
- 31-** Arcat, Publication en ligne : Infection par le VIH et sida, {Hyperlink “<http://www.arcat-sida.org/publi/infectionVIH/index.html>”}.
- 32-** Raffi F., Saves M., Capeau J., Basdevant A., Strady C., Lassalle R., Granier P., Ghene G. and the APROCO Study Group, Lipid and glucidic metabolism abnormalities in HIV-1 infected patients started-on protease inhibitors (PI)-containing regimens, APROCO cohort (ANRS EP11), 1999 – International AIDS conference, Durban, South Africa, July 2000.
- 33-** Le Moing V., Chene G., Carrieri M.P., Besnier J.M., Masquelier B., Salamon R., Bazin C., Moatti J.P., Raffi F., Leport C., Clinical, biologic, and behavioral predictors of early immunologic and virologic response in HIV-infected patients initiating protease inhibitors, *J Acquir immune Defic Syndr* 27, 2001, 372-376.
- 34-** Duran S., Saves M., Spire B., Cailleton V., Sobel A., Carrieri M.P., Salmon D., Moatti J.P., Leport C., Failure to maintain long-term adherence to highly active antiretroviral therapy : the role of lipodystrophy, *Aids* 15, 2001, 2441-2444.
- 35-** Duran S., Spire B., Raffi F., Walter V., Bouhour D., Journot V., Cailleton V., Leport C., Moatti J.P., Self-reported symptoms after initiation of a protease inhibitor in HIV-infected patients and their impact on adherence to HAART, *HIV Clin Trials* 2, 2001, 38-45.
- 36-** The APROCO Study Group, A propos... ..d’APROCO, bulletin n°10, octobre 2002
- 37-** Dean M., Carrington M., Winkler C., Huttley G.A., Smith M.W., Allikmets R., Goedert J.J., Buchbinder S.P., Vittinghoff E., Gomperts E., Donfield S., Vlahov D., Kaslow R., Saah A., Rinaldo C., Detels R., O’Brien S.J., Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of CKR5 structural gene, Hemophilia Growth and Development Study, Multicenter AIDS Cohort Study, Multicenter Hemophilia Cohort Study, San Francisco City Cohort, ALIVE Study, *Science* 273, 1996, 1856-1862.
- 38-** Theodorou I., Meyer L., Magierowska M., Katlama C., Rouzioux C., HIV-1 infection in an individual homozygous for CCR5 delta 32, Seroco Study group, *Lancet* 349, 1997, 1219-1220.

39- The APROCO Study Group, A propos... ..d'APROCO, bulletin n°11, octobre 2003

40- de Montgolfier S., Moutel G., Duchange N., Theodorou I., Hervé C., Leport C., and the APROCO Study Group, Ethical reflections on pharmacogenetics and DNA banking in a cohort of HIV-infected patients, *Pharmacogenetics*, 2002, 12 : 667-675.

41- Duchange N., Aspects éthiques dans la constitution de banques d'ADN : L'exemple d'une recherche en pharmacogénétique dans une cohorte de patients infectés par le VIH. DEA d'Éthique Médicale et Biologique - Promotion : 2001-2002.

42- Sharara L., La recherche en génétique humaine : Etude comparative entre les perceptions et les attentes des chercheurs/cliniciens et celles des patients/participants, DEA d'Éthique Médicale et Biologique - Promotion : 2002-2003.

43- Moutel G., de Montgolfier S., Duchange N., Sharara L., Beaumont C. and Hervé C., Study of the involvement of research ethics committees in the constitution and use of biobanks in France, *Pharmacogenetics*, 2004, 14 : 195-198.

44- Antes G, Chalmers I, Under-reporting of clinical trials is unethical, *Lancet*, 2003 ; 361(9362) : 978-979.

45- RMGA, Statements of principles on the ethical conduct of human research involving population, 2003, {Hyperlink "<http://www.rmga.qc.ca/>"}

46- Mc Nally E., Cambon-thomsen A., Brazell C., Cassiman J.J., Kent A., Lindpaintner K., Lobato de Faria P., Niese D., Roscam Abbing H., Solbakk J.H., Tack H., Tambuyzer E., R. Weihrauch T., Wenzel Arik, 25 recommandations sur les implications éthiques juridiques et sociales des tests génétiques, Luxembourg : *Office des publications officielles des communautés européennes*, Bruxelles 2004, ISBN 92-894-7309-6.

Annexes

Annexe 1 : Lettre d'informations

(A destination des membres du CCPPRB de Cochin)

Suite à une série de travaux sur les enjeux éthiques en pharmacogénétique et à la réalisation de publications sur ce sujet¹, nous souhaitons poursuivre l'étude menée sur le retour des résultats de la recherche aux participants. C'est pourquoi nous réalisons une enquête qui repose sur des entretiens semi-directifs et dont l'objectif est de recueillir l'opinion de membres du CCPPRB de Cochin sur cette question du retour des résultats.

Cette enquête s'inscrit dans le cadre d'un projet de DEA en Ethique médicale et est réalisée sous la direction conjointe du Pr. C. Hervé (médecin responsable du Laboratoire d'Ethique médicale et de santé publique de la Faculté de Médecine de Necker), du Dr. G. Moutel (médecin coresponsable du Laboratoire d'Ethique médicale et de santé publique), du Pr. C. Leport (médecin et investigateur principal du projet APROCO, Laboratoire de Pathologie Infectieuse, Hôpital Bichat) et de Mme N. Duchange (chercheuse au Laboratoire d'Ethique médicale et de santé publique).

A travers cette étude, nous souhaitons connaître l'avis de professionnels d'un Comité d'Ethique sur la problématique suivante : "Comment les modalités de ce retour peuvent-elles être envisagées et comment les questions attendant à la protection des personnes sont-elles pensées et organisées ?", et cela dans le cadre de recherches impliquant des marqueurs génétiques. Notre travail vise à évaluer l'opinion de ces membres sur le retour des résultats et ses modalités afin de mieux comprendre les missions des CCPPRB dans ce domaine.

Le CCPPRB de Cochin est le Comité d'Ethique qui a donné son accord au projet de la DNAtèque APROCO. De ce fait nous l'avons choisi pour cette étude qui s'appuie sur les recherches pharmacogénétiques. Afin de respecter le principe de confidentialité auquel sont tenus les membres du CCPPRB et en accord avec leur présidente, les questions ont reçu l'accord de l'investigateur principal, le Pr. C. Leport de la Cohorte APROCO, et l'anonymat des personnes interrogées sera respecté.

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à cet entretien et vous demanderai l'autorisation de l'enregistrer pour faciliter l'analyse de son contenu.

¹ De Montgolfier S., Moutel G., Duchange N., Théodorou I., Hervé C., Leport C. and the APROCO Study Group. *Ethical reflections on pharmacogenetics and DNA banking in a cohort of HIV-infected patients*. Pharmacogenetics 2002, 12:667-675

Callies I., Moutel G., Duchange N., Sharara L., Hervé C. *Communication des résultats aux participants de la recherche biomédicale, Nouvelles obligations et interrogations en France*. Presse Med 2003 ; 32:917-8

Moutel G., Duchange N., Raffi F., Sharara L., De Montgolfier S., Théodorou I., Noël V., Bricaire F., Hervé C., Leport C. and the APROCO Study Group. *Communication of pharmacogenetic research results in HIV infected treated patients : professionals versus patients standpoints*. (à venir)

Duchange N., *Aspects éthiques dans la constitution de banques d'ADN : L'exemple d'une recherche en pharmacogénétique dans une cohorte de patients infectés par le VIH*. DEA d'Ethique médicale et biologique - Promotion : 2001-2002

Sharara L., *La recherche en génétique humaine : Etude comparative entre les perceptions et les attentes des chercheurs/cliniciens et celles des patients/participants*, DEA d'Ethique médicale et biologique - Promotion : 2002-2003

Annexe 2 : Lettre d'informations
(A destination des membres du CCPPRB de Necker)

Suite à une série de travaux sur les enjeux éthiques en pharmacogénétique et à la réalisation de publications sur ce sujet¹, nous souhaitons poursuivre l'étude menée sur le retour des résultats de la recherche aux participants. C'est pourquoi nous réalisons une enquête qui repose sur des entretiens semi-directifs et dont l'objectif est de recueillir l'opinion de membres de CCPPRB sur cette question du retour des résultats.

Cette enquête s'inscrit dans le cadre d'un projet de DEA en Ethique médicale et est réalisée sous la direction conjointe du Pr. C. Hervé (médecin responsable du Laboratoire d'Ethique médicale et de santé publique de la Faculté de Médecine de Necker), du Dr. G. Moutel (médecin coresponsable du Laboratoire d'Ethique médicale et de santé publique), du Pr. C. Leport (médecin et investigateur principal du projet APROCO, Laboratoire de Pathologie Infectieuse, Hôpital Bichat) et de Mme N. Duchange (chercheuse au Laboratoire d'Ethique médicale et de santé publique).

A travers cette étude, nous souhaitons connaître l'avis de professionnels d'un Comité d'Ethique sur la problématique suivante : "Comment les modalités de ce retour peuvent-elles être envisagées et comment les questions attendant à la protection des personnes sont-elles pensées et organisées ? ", et cela dans le cadre de recherches impliquant des marqueurs génétiques. Notre travail vise à évaluer l'opinion de ces membres sur le retour des résultats et ses modalités afin de mieux comprendre les missions des CCPPRB dans ce domaine.

Nous souhaiterions vous intégrer, en tant que membre du CCPPRB de Necker, à cette étude afin de connaître votre point de vue sur la problématique à laquelle nous nous proposons de répondre.

D'autre part, si vous acceptez de vous prêter à ce projet, je vous demanderai l'autorisation d'enregistrer l'entretien pour faciliter l'analyse de son contenu.

¹ De Montgolfier S., Moutel G., Duchange N., Théodorou I., Hervé C., Leport C. and the APROCO Study Group. *Ethical reflections on pharmacogenetics and DNA banking in a cohort of HIV-infected patients*. *Pharmacogenetics* 2002, 12:667-675

Callies I., Moutel G., Duchange N., Sharara L., Hervé C. *Communication des résultats aux participants de la recherche biomédicale, Nouvelles obligations et interrogations en France*. *Presse Med* 2003 ; 32:917-8

Moutel G., Duchange N., Raffi F., Sharara L., De Montgolfier S., Théodorou I., Noël V., Bricaire F., Hervé C., Leport C. and the APROCO Study Group. *Communication of pharmacogenetic research results in HIV infected treated patients : professionals versus patients standpoints*. (à venir)

Duchange N., *Aspects éthiques dans la constitution de banques d'ADN : L'exemple d'une recherche en pharmacogénétique dans une cohorte de patients infectés par le VIH*. DEA d'Ethique médicale et biologique - Promotion : 2001-2002

Sharara L., *La recherche en génétique humaine : Etude comparative entre les perceptions et les attentes des chercheurs/cliniciens et celles des patients/participants*, DEA d'Ethique médicale et biologique - Promotion : 2002-2003

Annexe 3 : Guide d'entretien

➤ *Expériences concernant des études en génétique ?*

1- Depuis que vous siégez dans un CCPPRB, avez-vous eu à vous exprimer sur :

- des études pharmacogénétiques ?

oui non

Précisez combien et lesquelles.

- d'autres études impliquant des marqueurs génétiques et qui n'entrent pas dans le cadre d'études pharmacogénétiques ?

oui non

Précisez combien et lesquelles.

➤ *Perception du rôle des CCPPRB*

2- Pensez-vous qu'il soit dans la mission des CCPPRB de se prononcer sur :

- les conditions de constitution d'une banque d'ADN ?

oui non

- les conditions d'utilisation d'une banque d'ADN ?

oui non

- le retour des résultats de recherche aux participants ?

oui non

3- Pensez-vous que les CCPPRB soient compétents en ce qui concerne :

- les conditions de constitution d'une banque d'ADN ?

oui non

- les conditions d'utilisation d'une banque d'ADN ?

oui non

- le retour des résultats de recherche aux participants ?

oui non

4- Si vous estimez qu'un CCPPRB doit se prononcer sur le retour des résultats, pensez-vous que cela nécessite qu'il soit investi d'une mission de suivi de la recherche ?

oui non

➤ *Approche générale de la question du retour des résultats*

5- Quels sont, selon vous, les critères à prendre en compte pour la protection des personnes en ce qui concerne ce retour des résultats ?

6- Pensez-vous, d'une manière générale et quelque soit le domaine de la recherche que le participant ne doit pas être informé des résultats d'une recherche ?

oui non

Précisez pourquoi.

7- Estimez-vous au contraire que le retour des résultats d'une recherche est légitime ?

oui non

Précisez dans quelles situations.

8- Précisez les cas qui, selon vous, poseraient problèmes ?

➤ *Approche de la question du retour des résultats selon qu'ils soient globaux ou individuels*

9- Suite à la question n°5, quels sont, selon vous, les critères à prendre en compte pour la protection des personnes en ce qui concerne ce retour des résultats selon qu'il s'agisse de résultats globaux ou individuels ?

10- Dans l'hypothèse d'un retour de résultats, pensez-vous qu'il faille offrir aux participants le droit de ne pas connaître les résultats globaux ?

oui non

- Si oui, pourquoi et selon quelles modalités ?
- Si non, pourquoi ?

11- Dans l'hypothèse d'un retour de résultats, pensez-vous qu'il faille offrir aux participants le droit de ne pas connaître les résultats individuels ?

oui non

- Si oui, pourquoi et selon quelles modalités ?
- Si non, pourquoi ?

12- Pensez-vous que la mise en place des modalités de ce retour global et/ou individuel doit être envisagé dans le protocole initial de recherche ?

- oui non

Précisez.

13- Sur quels critères les CCPPRB devraient-ils valider le retour des résultats globaux d'une recherche ?

- sur les outils utilisés pour ce retour

- oui non

- sur le contenu de ce retour

- oui non

- sur le moment de ce retour

- oui non

- sur la personne qui le délivre

- oui non

- sur la situation psychologique et la fragilité du participant à la recherche

- oui non

14- Sur quels critères les CCPPRB devraient-ils valider le retour des résultats individuels d'une recherche ?

- sur les outils utilisés pour ce retour

- oui non

- sur le contenu de ce retour

- oui non

- sur le moment de ce retour

- oui non

- sur la personne qui le délivre
 - oui
 - non
- sur la situation psychologique et la fragilité du participant à la recherche
 - oui
 - non

➤ ***Les missions du CCPPRB actuelles et futures ?***

15- Pensez-vous qu'aujourd'hui les points suivants font partie des missions du CCPPRB ?

- ◆ l'opportunité de donner aux participants leurs résultats globaux

oui non

Pourquoi ?

- ◆ les modalités selon lesquelles ces résultats globaux seront donnés

oui non

Pourquoi ?

- ◆ l'opportunité de donner aux participants leurs résultats individuels

oui non

Pourquoi ?

- ◆ les modalités selon lesquelles ces résultats individuels seront donnés

oui non

Pourquoi ?

16- Si vous pensez que cela n'est pas dans les missions du CCPPRB, à qui cela incombe-t-il ?

17- Nous venons de vous poser cette question sur la situation actuelle. A l'avenir pensez-vous que les missions des CCPPRB devraient évoluer quant :

- ◆ à l'opportunité de donner aux participants leurs résultats globaux ?

oui non

Pourquoi ?

◆ aux modalités selon lesquelles ces résultats globaux seront donnés ?

oui non

Pourquoi ?

◆ à l'opportunité de donner aux participants leurs résultats individuels ?

oui non

Pourquoi ?

◆ aux modalités selon lesquelles ces résultats individuels seront donnés ?

oui non

Pourquoi ?

➤ ***Le retour des résultats face aux modifications des lois d'encadrement de la recherche***

18- Etes-vous informé du projet de loi relatif à la politique de santé publique qui vient modifier certaines dispositions de la loi Huriet-Sérusclat, dans le cadre de l'application de la directive européenne d'avril 2001 ?

oui non

19- Quelle que soit votre réponse à la question n°18, pensez-vous que ce projet devrait venir modifier la question du retour des résultats ?

oui non

Pourquoi ?

20- Quelle que soit votre réponse à la question n°18, pensez-vous que ce projet devrait venir modifier les missions des CCPPRB dans ce domaine ?

oui non

Pourquoi ?

Comment les participants doivent-ils être informés des résultats d'une recherche ?

Analyse du rôle des CCPPRB et analyse du rôle du comité de pilotage de l'étude APROCO.

Résumé :

Les recherches biomédicales, tout particulièrement dans le domaine de la génétique, nécessitent un encadrement efficace, afin de protéger la dignité et les droits des participants.

Face à la volonté, de plus en plus émergente, de ces derniers à être informés de façon plus complète sur les choix qui s'opèrent dans le contexte de recherches et à en devenir des acteurs à part entière, la loi du 4 mars 2002 est venue spécifier des dispositions relatives aux résultats de la recherche. Cependant, ceci soulève des questions éthiques, qui entretiennent une réflexion d'actualité sur l'opportunité et les modalités du retour des résultats vers les participants, dans les recherches cliniques. En particulier, la demande de résultats individuels va poser toute la question du passage de la recherche à la clinique.

Dans un premier temps, le but a été d'observer l'émergence de cette question au sein d'un comité de suivi d'une banque d'ADN, mise en place au cœur d'une étude pharmacogénétique, qui vise à évaluer la susceptibilité génétique individuelle de la réponse au traitement, dans une cohorte de patients infectés par le VIH. Les résultats des premières analyses étant imminents, nous avons participé aux réunions du comité, afin de suivre les réflexions et discussions sur la perspective du retour de résultats vers les participants et de prendre en considération les questions éthiques émergent de la pratique.

Dans un second temps, notre intérêt s'est porté sur les CCPPRB, qui rendent un avis sur les protocoles de recherche. Nous avons cherché à savoir, à travers la mise en place d'entretiens semi-directifs, comment des membres de ces comités conçoivent leur rôle dans le contexte du retour de l'information vers le participant de la recherche, et comment, selon eux, les modalités de ce retour peuvent être envisagées et les questions attendant à la protection des personnes pensées et organisées.

Mots-clés : recherche biomédicale, génétique, pharmacogénétique, banque d'ADN (DNAtèque), VIH, cohorte, CCPPRB, retour des résultats, participants, loi du 4 mars 2002.

How shall we inform participants in research about its results ?

An analysis of the roles of the CCPPRB and of the steering committee of the APROCO project.

Summary :

Biomedical research involve participants and thus must be controled, especially in the field of genetics, in a wise and efficient way, to protect participants' rights and dignity.

Faced with the more and more evident wish of participants to be informed in a thorough manner about choices taken in the context of research and to become full players, the law of the 4th march 2002 came to specify dispositions relative to results of research.

Nevertheless it raises ethical questions which support current thought about opportunity and means of returning results towards participants whenever clinical research is concerned. In particular claim for individual results will raise all the question of transition from basic to clinical reserach.

Firstly we tried to understand how this problem emerged within the steering committee of an ADN bank set up, in the frame of pharmacogenetic research, with the aim of appraising genetical and individual ability to react to therapy., inside a cohort of VIH infected patients. Results of first analysis being imminent, we took part in the committee's meetings in order to follow reflections and discussions linked with the return of results towards participants, and to take into consideration ethical questions emerging from practictal experience.

Secondly we focused our attention on the CCPPRB, responsible for delivering advices on research protocols. From semidirectional interviews with members of these committees we sought to specify how they conceive their role in this issue of back-information towards participants, how they view its mode, what questions related to people protection they identify and how they organize them.

Key words : biomedical research, genetics, pharmacogenetics, ADN banking, VIH, cohort, CCPPRB, return of results, participants, law of the 4th march 2002.