

Recherche clinique Côté Patients

DOSSIER

A quoi servent
les comités de
protection des
personnes ?

Repère

Ce qu'il faut savoir
sur les lymphomes

Association

L'exemple du groupe
TRT-5

Pratique

Comment s'informer
sur les essais en cours

COMITÉS DE PROTECTION DES PERSONNES



A quoi servent les CPP ?

Les comités de protection des personnes sont l'une des deux instances chargées d'apprécier le bien-fondé d'une recherche médicale et le respect de tous les droits des personnes appelées à y participer. Lors de la dernière assemblée plénière du comité de patients, le Pr Sylvie Hansel-Esteller, membre et ancienne présidente du CPP Sud-Méditerranée IV, a fait un point sur leurs missions et leur fonctionnement.

L'un des grands principes éthiques – si ce n'est le principal – de la réglementation sur la recherche médicale est que « l'intérêt des personnes qui se prêtent à une recherche prime toujours sur les seuls intérêts de la science et de la société »⁽¹⁾. Pour garantir ce principe, le législateur a créé, dès la première loi sur la recherche biomédicale en 1988, des comités

de protection des personnes (CPP)⁽²⁾. Ces comités jouent un rôle essentiel : sans un avis positif de la part de l'un d'entre eux, aucune nouvelle recherche impliquant des patients ne peut être mise en œuvre. Ils sont ainsi l'un des deux piliers du dispositif réglementaire de contrôle de la recherche en France. Celui-ci prévoit que tout promoteur d'une recherche biomédicale interventionnelle soumet le protocole de celle-ci d'une part à un CPP, d'autre part à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) qui doit délivrer une autorisation.

Un examen en profondeur

Le champ d'intervention des CPP est vaste.

(1) Article L1121-2 du Code de la santé publique.

(2) Initialement, ces comités s'appelaient CCPPRB (Comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale).

En effet, pour chaque projet de recherche soumis le comité sollicité doit contrôler toute une série de points essentiels, en particulier :

- La protection des personnes ;
- Le respect des droits, de la dignité et du bien-être des personnes ;
- La pertinence éthique, scientifique et méthodologique de la recherche ;
- La balance des bénéfices et des risques pour les participants ;
- L'adéquation, l'exhaustivité et l'intelligibilité des informations écrites ;
- La procédure à suivre pour obtenir le consentement éclairé obligatoire ;
- La qualité des lieux de recherche ;
- La qualification et la compétence des investigateurs.

Ce n'est que si toutes les conditions décrites apparaissent satisfaisantes que le CPP délivre un avis favorable.

Des avis motivés

Après réception d'un nouveau protocole, le président du CPP désigne deux rapporteurs issus de chacun des deux collèges (voir ci-contre). L'ensemble de la documentation leur est remis afin qu'ils puissent procéder à l'examen en détail du projet de recherche. Celui-ci est en parallèle systématiquement analysé par un spécialiste en méthodologie ou biostatistique. Si cela est jugé nécessaire, un ou plusieurs experts peuvent être sollicités pour éclairer l'analyse du projet, mais ils n'ont pas de voix délibérative. Il existe deux types de recherche pour lesquels le CPP doit s'associer des spécialistes (si le comité n'en comprend pas) : un pédiatre pour les recherches sur des mineurs, d'une part, une personne qualifiée sur la maladie et la population concernée lorsque la recherche implique des majeurs incapables d'exprimer leur consentement, d'autre part. Dans ces deux cas, les experts participent aux délibérations.

Une fois le protocole analysé, les deux rapporteurs écrivent un rapport et présentent leurs conclusions à l'ensemble du comité qui ensuite délibère. Le CPP peut demander au promoteur des informations complémentaires ou des modifications du protocole. À l'issue des délibérations, un avis est établi. S'il est défavorable, le promoteur a la possibilité de faire appel auprès du ministère de la Santé qui désigne alors un autre comité pour un réexamen du projet de recherche. Tous les avis défavorables émis par un comité sont diffusés à l'ensemble des autres CPP pour information.

Pendant l'essai

Les CPP interviennent également durant la réalisation d'un essai clinique. En effet, en cas de modifications substantielles d'un protocole de recherche, un nouvel avis doit être sollicité auprès du comité (ainsi qu'une nouvelle autorisation auprès de l'Ansm). Le promoteur d'un essai doit également informer le CPP et l'Ansm de tous les effets indésirables graves et inattendus, ainsi que de tout fait nouveau lié à la recherche susceptible de remettre en cause la sécurité des personnes qui y participent. Parallèlement aux décisions que peut prendre l'Ansm (suspension ou arrêt de l'essai par exemple), le CPP demande à ce que les participants soient informés de ces nouveaux faits, voire qu'un nouveau consentement leur soit demandé. Enfin, le comité doit être informé de la fin d'un essai et recevoir le résumé du rapport final présentant les résultats obtenus.

Les CPP jouent ainsi un rôle déterminant pour garantir la protection des personnes qui participent à des essais cliniques tout au long de la mise en œuvre et de la réalisation de ceux-ci. ■

Chiffres clés

- **40** : nombre de CPP créés en 2006 (39 agréés en 2012).
- **6** : nombre d'années de l'agrément d'un CPP par le ministère de la Santé.
- **7** : nombre de régions où sont répartis les CPP.
- **14** : nombre de membres titulaires dans chaque CPP (autant de suppléants).
- **2** : nombre de collèges (médical et sociétal) au sein de chaque CPP.
- **7** : nombre de membres par collège.

Composition d'un CPP

Le collège médical comprend :

- 4 personnes possédant une qualification et une expérience approfondie en recherche biomédicale (dont au moins deux médecins et une personne compétente en biostatistique ou en épidémiologie).
- 1 médecin généraliste.
- 1 pharmacien hospitalier.
- 1 infirmier.

Le collège sociétal comprend :

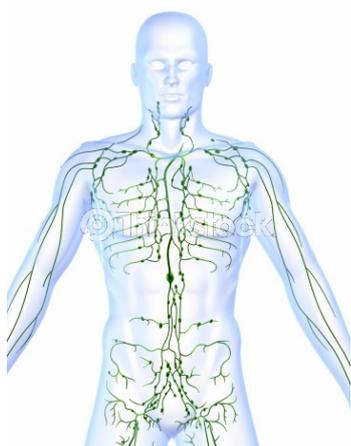
- 1 personne qualifiée en éthique.
- 1 psychologue.
- 1 travailleur social.
- 2 personnes qualifiées en matière juridique.
- 2 représentants d'associations agréées de malades et d'usagers du système de santé.

Les membres des comités sont recrutés par appels à candidatures de l'Agence régionale de santé (ARS) compétente et sont désignés par son directeur. La durée de leur mandat est de 3 ans renouvelable. Ils doivent respecter des règles de confidentialité et faire une déclaration de conflits d'intérêts.

UN CANCER MÉCONNU

Les lymphomes

Président de l'association France Lymphome Espoir, Guy Bouguet a l'habitude de raconter l'anecdote suivante pour illustrer combien les lymphomes sont mal connus : au médecin qui venait de lui annoncer qu'il avait un lymphome, un patient a réagi en déclarant avec un soupir de soulagement « Ouf, J'avais peur que ce soit un cancer ! » Lors de la dernière assemblée plénière du comité de patients, le Dr Richard Delarue (service d'hématologie, Hôpital Necker, Paris) est venu présenter les informations essentielles à savoir sur ce qui est bel et bien une forme de cancer.



Le système lymphatique

• Une maladie du système lymphatique

Un lymphome est un cancer qui se développe à partir du système lymphatique. Ce dernier est constitué d'un réseau de vaisseaux répartis dans tout le corps (voir illustration) et dans lesquels circule la lymphe. Celle-ci transporte notamment des globules blancs (des lymphocytes) qui participent aux défenses de l'organisme contre les virus, les bactéries et les cellules anormales. La lymphe est filtrée par des ganglions qui sont présents par milliers sur tout le réseau des vaisseaux lymphatiques. Les ganglions retiennent les agents étrangers afin qu'ils soient éliminés. En cas d'infection, ils ont tendance à augmenter de volume.

La maladie survient lorsqu'un lymphocyte devient anormal et se multiplie de façon incontrôlée, finissant par former une tumeur. La maladie débute souvent dans un ou plusieurs ganglions lymphatiques. Mais comme les lymphocytes circulent dans tout le corps, elle peut également toucher de nombreux autres organes tels que la peau, les muqueuses, les poumons, le tube digestif ou les os.

• De nombreuses formes différentes

Il n'existe pas un lymphome mais des lymphomes ; plus de 60 sous-types sont actuellement connus. La maladie de Hodgkin (ou lymphome hodgkinien) est la première forme à avoir été décrite. Toutes les autres formes de lymphomes sont appelées lymphomes non hodgkiniens (LNH). Ces derniers représentent environ 80 % de l'ensemble des lymphomes.

Les LNH sont distingués en deux grandes catégories :

- Les LNH indolents. Ils se développent et évoluent lentement. Le plus souvent, ils répondent bien aux traitements, mais ils récidivent fréquemment. La forme la plus fréquente est le lymphome folliculaire.
- Les LNH agressifs. Ils ont tendance à se développer rapidement, mais, grâce aux traitements, il est possible d'obtenir une guérison. La forme la plus fréquente est le lymphome diffus à grandes cellules B.

• Un diagnostic souvent difficile

Le diagnostic d'un lymphome peut être complexe à établir. La présentation très variable d'une personne à une autre de la maladie et l'absence de spécificité des symptômes (fièvre persistante, sueurs nocturnes, pertes de poids, augmentation de volume d'un ou plusieurs ganglions parmi les plus fréquents) expliquent cette situation. C'est aussi un cancer peu connu des médecins généralistes auquel ils ne pensent pas forcément de prime abord. Le diagnostic nécessite obligatoirement une biopsie d'un ganglion ou d'un tissu. Seule une analyse anatomopathologique permet d'affirmer la présence d'un lymphome. Cette analyse permet également de préciser le type de lymphome. Une double lecture des échantillons est aujourd'hui



possible dans le cadre d'un réseau de centres experts; elle devrait être systématique pour tous les cas diagnostiqués.

Une fois le diagnostic établi, un bilan est réalisé afin de préciser la vitesse d'évolution de la maladie (grade) et son extension dans l'organisme (stade). Ce bilan repose notamment sur l'examen clinique, un scanner et des examens sanguins. C'est ce bilan qui permet de déterminer la stratégie thérapeutique à mettre en œuvre.

• Les traitements possibles

Le choix du ou des traitements dépend notamment du type de lymphome, de son grade et de son stade. Le traitement le plus fréquent est la chimiothérapie, plusieurs médicaments étant souvent combinés. Elle est généralement associée à une thérapie ciblée par anticorps monoclonaux qui se fixent sur les cellules anormales. D'autres thérapies ciblées sont en cours de développement. La radiothérapie est aujourd'hui peu utilisée.

Pour certaines formes de lymphome, il peut être proposé une greffe de cellules souches hématopoïétiques (cellules de la moelle osseuse d'où sont issues les cellules du sang) afin de retrouver une structure sanguine saine après une chimiothérapie intensive. La technique la plus employée est l'autogreffe, le patient recevant ses propres cellules souches.

D'autres traitements peuvent être proposés en fonction de la localisation de la maladie et de son extension. ■

Bon à savoir

Les essais cliniques en cours sur les lymphomes peuvent être consultés au sein du registre des essais cliniques en cancérologie sur le site de l'INCa :
www.e-cancer.fr/recherche/recherche-clinique/registre-des-essais-cliniques/

Données clés

- Les lymphomes font partie des hémopathies (maladies du sang) malignes.
- Ils sont la plus fréquente des hémopathies malignes.
- Les lymphomes non hodgkiniens représentent le 5^e cancer le plus fréquent chez l'adulte.
- Près de 12 000 cas de lymphomes non hodgkinien sont diagnostiqués chaque année en France.
- L'incidence des lymphomes non hodgkinien est en augmentation constante depuis 30 ans.
- Les lymphomes sont un peu plus fréquents chez l'homme.
- Ils peuvent survenir à tout âge.
- Leur fréquence augmente après 60-65 ans.

Association

France Lymphome Espoir est l'association référente en France pour tout savoir sur les lymphomes et leur prise en charge.
Pour consulter son site :
www.francelymphomeespoir.fr



MOBILISATION ASSOCIATIVE

L'exemple du TRT-5

Apparue au début des années 80, l'épidémie d'infection par le VIH, le virus responsable du sida, a conduit à des avancées notables vis-à-vis de la place du patient dans le système de santé. La mobilisation associative a été particulièrement forte et a permis de grandes évolutions, que ce soit dans la relation individuelle médecin/malade et dans l'intervention collective des patients dans les processus décisionnels de santé publique et de recherche. Le groupe interassociatif TRT-5 a été – et est toujours – l'un des acteurs majeurs de ces évolutions.

À l'orée des années quatre-vingt-dix, l'épidémie de sida, alors en pleine expansion, était marquée par une quasi-impuissance médicale pour soigner les malades qui créait une situation tout à la fois désespérante et urgente. La mobilisation associative, initiée quelques années plus tôt, visait tout autant à soutenir et informer les personnes atteintes qu'à obtenir des pouvoirs publics et des industriels pharmaceutiques les moyens de combattre au mieux l'épidémie. Faute de traitements réellement efficaces disponibles, la recherche médicale constituait un axe d'intervention évident et même à bien des égards vital pour les associations. Celles-ci ont compris deux aspects essentiels : d'une part, elles seraient plus fortes en travaillant ensemble sur une question de prime abord

complexe, d'autre part, il convenait de mettre la place du patient au cœur de la recherche car c'était la seule manière de faire entendre et comprendre les besoins et les attentes des malades. C'est ainsi que fut créé en 1992 le groupe interassociatif TRT-5, cet acronyme signifiant Traitement et Recherche Thérapeutique, le chiffre se rapportant au nombre d'associations impliquées au départ (voir encadré).

Défendre les intérêts des patients

Les objectifs de ce collectif associatif sont de défendre et faire prendre en compte les intérêts des personnes atteintes pour tout ce qui concerne les traitements et la recherche médicale. Les champs d'intervention du TRT-5 sont ainsi nombreux. Le groupe vise tout d'abord à collecter l'information médicale et à faire en sorte qu'elle puisse, au travers des actions de chacune des associations qui le compose, être accessible et compréhensible par les patients. Il œuvre également pour que l'information soit la plus transparente possible de la part des autres acteurs de la recherche, qu'il s'agisse des institutions publiques et des laboratoires pharmaceutiques.

Un des objectifs essentiels du TRT-5 est d'influer sur les politiques de recherche afin que la science réponde au mieux aux besoins des personnes atteintes. « *Nous avons ainsi grandement contribué à la mise en œuvre du dispositif des ATU (Autorisations Temporaires d'Utilisation) qui permet aux malades en situation d'échec thérapeutique d'accéder à des médicaments encore non commercialisés* », a expliqué Jean-Pierre Fournier, membre du groupe et directeur de l'association Action Traitement, lors d'une intervention auprès du Comité de patients. Le TRT-5 est ainsi impliqué de longue date dans différentes instances de l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (Anrs) pour discuter non seulement des protocoles d'essais, mais aussi des stratégies de recherche à privilégier.

« *Notre action vise également à défendre les droits des patients dans les essais, sur le plan éthique et de l'information, comme sur les aspects purement pratiques* » a indiqué Jean-Pierre Fournier. Il s'agit de sensibiliser les médecins, les chercheurs et les décideurs aux spécificités de la maladie tout autant qu'aux réalités de ce que vivent les personnes touchées par la maladie. Par exemple, la précarité sociale constitue un frein indéniable à l'accès aux essais cliniques. Le groupe intervient pour mettre en avant cette réalité et faire en sorte que les modalités de réalisation des essais évoluent pour faciliter l'inclusion des personnes précarisées. « *Nous sommes aussi beaucoup intervenus pour que la qualité de vie soit une question mieux prise en compte dans les essais, a précisé Jean-Pierre Fournier. Aujourd'hui, la plupart des protocoles de l'Anrs intègrent une évaluation de la qualité de vie car c'est un aspect déterminant de l'évaluation globale d'un traitement* ».

« L'expérience du malade est indépassable »

Le groupe TRT-5 intervient auprès de nombreux acteurs. Outre l'Anrs, il a notamment noué des partenariats, plus ou moins contractualisés, avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm), la Haute autorité de santé (HAS), la Direction générale de la santé (Dgs) au sein du ministère de la Santé, les Agences régionales de santé (Ars) et les laboratoires pharmaceutiques. Quel que soit l'interlocuteur, le collectif associatif entend porter la « parole des patients ». « *L'expérience du malade est indépassable, a expliqué Jean-Pierre Fournier. De fait, elle doit être*

au cœur des discussions. C'est ainsi que s'est forgée la notion de patient partenaire ».

Aujourd'hui, plus de vingt ans après la création du TRT-5, l'idée du patient partenaire de la recherche est devenue une évidence pour tous ceux qui sont concernés par les essais cliniques. Cette évidence se retrouve dans d'autres pathologies, en particulier l'oncologie, en particulier depuis les premiers États généraux des malades en 1998. L'expérience du TRT-5 comme celle de la Ligue nationale contre le cancer, au travers notamment du Comité de patients⁽¹⁾, montre que c'est une histoire commune qui s'écrit et qui a d'ores et déjà permis de donner une nouvelle place aux malades. Comme l'a conclu Jean-Pierre Fournier, « *nous n'avons pas de leçon à donner, juste des expériences à partager* ». ■

Un collectif de 8 associations

Le TRT-5 réunit 9 associations :

- Actions Traitements
- Act Up-Paris
- Aides
- Arcat
- Dessine-Moi Un Mouton
- Nova Dona
- Sida info Service
- Sol En Si

Il compte actuellement une vingtaine de membres.

Site : www.trt-5.org

(1) Le Comité de patients est notamment chargé de la relecture des protocoles d'essais cliniques en cancérologie avant qu'ils ne soient soumis au CPP et à l'Agence de sécurité des médicaments et des produits de santé (Ansm). L'objectif de cette consultation est d'améliorer l'information délivrée aux patients, de valider les plans de traitements et de suivi proposés, et de suggérer des évolutions de pratiques visant à améliorer le confort des patients.

S'informer sur les essais en cours

Grâce au registre des essais cliniques en cancérologie de l'INCa, il est possible d'accéder sur internet à une information complète sur tous les essais en cours. Les critères proposés permettent de faire une recherche en fonction de ses centres d'intérêt. Mode d'emploi avec l'équipe en charge du Registre à l'INCa ⁽¹⁾.

Le registre des essais cliniques en cancérologie est accessible sur le site de l'Institut National du Cancer (INCa): www.e-cancer.fr. Sur la page d'accueil, il faut aller dans la rubrique « Patients et proches » et cliquer sur le lien « Participer à un essai clinique ».

La page d'accueil du registre propose trois modes de consultation :

- un tableau des essais par « famille anatomique » ;
- une recherche simple ;
- une recherche avancée.

Le **tableau par famille anatomique** offre une vue synthétique du nombre des essais à venir, ouverts ou clos par type de cancer. En cliquant par exemple sur « ouverts » pour le cancer du sein, une nouvelle page s'ouvre avec la liste de tous les essais en cours.

La **recherche simple** consiste à taper un ou plusieurs mots clés (par exemple prostate chimiothérapie) pour obtenir la liste des essais correspondants à ceux-ci.

La **recherche avancée** permet d'affiner sa recherche grâce à une série de critères que l'on peut combiner. Il est ainsi possible de faire une recherche par organe, par type d'essai (phase III par exemple), par situation des essais (à venir, ouverts ou clos), par groupe d'âge, et par type d'intervention évaluée (chirurgie ou thérapie ciblée par exemple). Les trois derniers critères permettent de sélectionner une région, un département ou un centre. Avec cette recherche multi-critères, un malade peut par exemple trouver les essais sur sa pathologie qui sont en cours d'inclusion dans sa région de domicile ou même dans son centre de prise en charge.

Une fois la recherche effectuée, une nouvelle page s'affiche avec la liste de tous les essais correspondants.

Chaque essai est présenté par son titre complet, les organes et les pathologies concernés, et les types de traitement évalués. En cliquant sur le titre de l'essai, on obtient dans une nouvelle page une présentation complète de celui-ci, avec notamment un résumé des objectifs et de la méthodologie, et un état d'avancement. Le lien « Plus de détails scientifiques » permet de visualiser les critères d'inclusion et le détail des objectifs. Le lien « Établissements de soins participants à la recherche » donne enfin accès à la liste des centres impliqués avec le nom de l'investigateur et ses coordonnées.

Pour tous les malades ou les proches qui souhaitent s'informer sur les essais en cours les concernant, le registre des essais cliniques en cancérologie est un outil à la fois pratique et performant. ■

(1) inca-registre-ec@institutcancer.fr

