

Summary**The ethical quality of scientific publications : myth or reality?**

It is a matter of ensuring that informed consent is obtained from the individuals participating in clinical research, but, more than the issue of consent, it is essential that the ethical relevance of the other procedures is evaluated. Furthermore, we would like to underline the importance of the following elements taken up in the new propositions of the Helsinki declaration and for which French law makes provisions. (1) The necessity to ensure the relevance of the balance of risks and benefits, the scientific validity of the basis of research, the investigators' qualifications, the rights of research subjects, the quality of the access to health care offered to these subjects, the procedures of the controlled clinical trials linked to the independence, the composition and operational practices of the independent ethical research committees and, lastly the procedures and criteria set up to ensure the protection of research subjects and compensation in the case of injury. (2) To ensure that these recommendations are effectively applied we offer below a 10 point grid for the evaluation of the research protocols. The committee's primary goal is to ensure the protection of human subjects in the whole country.

Qualité éthique des publications scientifiques : mythe ou réalité ?

Grégoire Moutel, Manuel Wolf, Jean-Paul Meningaud, Daniel Berdeu, Nadège Le Roux, Christian Hervé

En France, la recherche biomédicale a été réglementée par une loi, appelée loi Huriet-Sérusclat, du nom des deux sénateurs qui l'ont proposée. Elle institue une protection des personnes qui se prêtent à ces recherches, avec ou sans un bénéficiaire personnel potentiel, individuel et direct. Pour que cette protection soit effective et à l'origine d'une confiance entre la société et les chercheurs, les auteurs pensent qu'une grille (résumant des éléments éthiques à

respecter durant les recherches) pourrait avoir l'avantage d'aider les chercheurs, les comités qui donnent un avis sur leurs projets de recherche et les journaux scientifiques qui intègrent la qualité éthique dans leur sélection des études publiées. Une telle grille ne peut être élaborée sans la participation des chercheurs. C'est l'objet de cette prise de position. Une hiérarchisation des critères proposés pourra être alors entreprise, après débat avec les professionnels.

De récentes prises de position, au niveau international [1], soulignent la nécessité de prendre en compte parmi les critères d'évaluation des travaux scientifiques médicaux la qualité de l'information offerte aux personnes et la pertinence des procédures de consentement.

En pratique, à travers notre expérience [2, 3] du fonctionnement des comités consultatifs de protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales (CCPPRB), institués en France par la loi Huriet-Sérusclat [4], nous tenons à souligner plus largement l'importance de la prise en compte de règles éthiques validées dans les critères de publications scientifiques.

Les CCPPRB français, dont les premiers ont été installés en 1991, se sont rassemblés dès 1992 dans une conférence nationale qui les regroupe aujourd'hui presque tous.

Le cadre législatif confère aux CCPPRB une autonomie et une indépendance, toujours soulignées à chaque nouveau texte officiel. D'ailleurs ces structures possèdent la personnalité morale. Ainsi la conférence, elle-même indépendante, ne fonctionne qu'à partir des cotisations versées par les CCPPRB qui en font partie et obéit au régime juridique des associations instituées par la loi de 1901. Cette conférence, non prévue par les textes, a organisé son dernier congrès en juin 1999 pour commémorer l'anniversaire des dix premières années depuis la loi de protection des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale, loi du 20 décembre 1988, proposée par les sénateurs Claude Huriet et Frank Sérusclat et adoptée en large consensus. Cette loi symbolise, au niveau politique, un succès de la première cohabitation politique française, les deux sénateurs appartenant l'un à la majorité, l'autre à l'opposition. A

ADRESSES

G. Moutel, M. Wolf, J.P. Meningaud, D. Berdeu, N. Le Roux, C. Hervé: Laboratoire d'éthique médicale et de santé publique, Faculté de médecine de Necker-Enfants Malades, Université Paris René-Descartes, 156, rue de Vaugirard, 75730 Paris Cedex 15, France.

cette commémoration, ces « pères » de la loi ont prononcé les propos introductifs et les conclusions de cette réunion. Ainsi, bien que les CCPPRB aient officiellement comme interlocuteur l'autorité administrative, la conférence s'est dotée d'objectifs qui peuvent aider les CCPPRB, tout en respectant la loi. Les objectifs précis de la conférence sont ainsi de susciter des échanges entre ses membres, de partager des expériences et de faire naître des réflexions multidisciplinaires concernant leur activité et les conditions d'exercice de leur mission. Quatre groupes de travail fonctionnent depuis près d'un an :

1. Procédures administratives et procédures d'évaluation d'un dossier soumis au CCPPRB.
2. Information et consentement des personnes vulnérables (notamment psychiatrie et réanimation).
3. Qualification d'une recherche « avec » ou « sans » bénéfice individuel direct.
4. Établissement d'un corpus de connaissances pour les CCPPRB et les chercheurs sur la manière dont le comité fonde un avis.

Ces quatre thèmes auxquels de nombreux autres ont été adjoints lors du dernier congrès de la conférence, objectivent les réflexions et les analyses nécessaires à propos des pratiques de ces structures. Ainsi s'établit, par leurs fonctionnements, une réelle éthique de la recherche biomédicale.

Ainsi sont explorés, de manière chronologique, les événements qui caractérisent la prise en compte d'une demande de soumission d'un projet de recherche biomédicale.

Parmi les obligations éthiques sur lesquelles la loi insiste plus particulièrement figure le consentement libre, éclairé et exprès des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale [2, 3]. L'objectif de cet article est de proposer une grille qui permette de juger de la qualité éthique des publications, qui aide le chercheur à énoncer les règles éthiques qu'il a observées durant la recherche, jusqu'à guider le chercheur dans ses obligations de respecter des règles éthiques au cours de ses recherches. Ainsi, au-delà de ce consentement,

expliqué (pour ne pas dire imposé dans sa forme même), il est essentiel à notre avis d'évaluer la pertinence éthique d'autres procédures. Nous soumettons à la communauté scientifique les points suivants.

– La qualité de l'information qui précède le consentement est un élément fondamental de la valeur éthique des démarches médicales et scientifiques qui doit être pris en compte, particulièrement la qualité et la compréhension des documents d'information [2, 4].

– L'importance des éléments suivants prévus par la Loi en France [4] et repris dans les nouvelles propositions de la déclaration d'Helsinki [5], la nécessité de s'assurer :

- de la pertinence du rapport risque/bénéfice ;
- de la validité scientifique des bases de la recherche ;
- de la qualification des investigateurs ;
- des droits de la personne se prêtant à la recherche ;
- de la qualité de l'accès aux soins offert parallèlement à ces personnes ;
- des procédures de contrôle des essais par la collectivité liées à l'indépendance, à la composition et aux modes de fonctionnement des comités d'éthique ;
- des procédures et critères mis en place pour assurer la protection des personnes lors des recherches et leur indemnisation en cas d'aléas rapportés à la recherche biomédicale.

Nous proposons, pour établir la bonne application de ces recommandations, une grille d'évaluation des protocoles de recherche en 10 points, validés par notre centre d'évaluation [6]. Cette proposition s'inscrit dans notre souci que la protection des personnes ne se résume pas à un concept législatif mais au contraire se traduise par des comportements dans les pratiques de recherche qui permettent d'assurer la société de la préoccupation éthique des chercheurs.

La grille se compose :

1. Du recueil des consentements éclairés. Il importe que soient analysées la clarté de l'information, la capacité des sujets à comprendre cette information et à donner un consentement véritable. Il convient

aussi d'analyser systématiquement le bien fondé des exceptions à la règle du consentement éclairé, comme le cas des enfants, des malades mentaux ou des patients en situation d'urgences, ainsi que, dans ces cas, les procédures mises en place pour assurer l'indépendance des délégations de consentement à autrui.

2. De la soumission à un comité d'éthique de la recherche. Il convient de prendre en compte l'indépendance de ces comités, la diversité de leur composition pour représenter au mieux la collectivité et, enfin, l'application réelle de leur avis dans le déroulement des recherches.

3. De l'évaluation préalable du rapport bénéfice/risque. Ce point doit être exposé aux personnes et il est fondamental de souligner quel est le degré de risque additionnel qu'il peut être justifié et acceptable de faire subir.

4. De la communication des taux de refus de consentements et des raisons qui motivent ces refus. Ce point est essentiel pour juger au cours de la recherche des raisons qui font que le protocole ne semble pas acceptable aux yeux de certaines personnes. Ceci peut amener à modifier le protocole ou à le remettre en question, en regard d'aspects qui n'auraient pas été envisagés par les investigateurs ou le comité de recherche.

5. Du respect de la clause d'équivalence *a priori*. Tout essai comparatif ne peut être qualifié d'éthique que s'il satisfait à cette clause, à savoir que, *a priori*, en l'état des connaissances, les traitements comparés sont au moins équivalents.

6. De la justification éthique de l'emploi d'un placebo. Il est acceptable de l'utiliser si son emploi est limité à l'évaluation de traitements ayant pour but de soulager des symptômes subjectifs et pour lesquels l'absence de prise de traitement efficace est sans gravité. Il n'est pas justifié dans le traitement de maladies ou de signes fonctionnels graves pour lesquels il existe un traitement déjà efficace, même faiblement.

7. Des critères d'exclusion (ou de non-inclusion) abusifs ou non justifiés. La non-inclusion de certains patients pour des raisons écono-

miques, sociales, ethniques ou de stigmatisation sans fondements scientifiques (SIDA, toxicomanie, alcoolisme, obésité, personnes âgées...) est fondamentale à évaluer comme critère éthique d'une recherche.

8. De l'existence d'analyses intermédiaires d'un protocole. Le fait que soient prévues des analyses intermédiaires de résultats en cours de protocole est un point essentiel, d'autant qu'aujourd'hui existent des méthodes statistiques adaptées à la décision d'arrêt d'un essai thérapeutique.

9. De l'existence de règles d'arrêt précoce pour des raisons éthiques. La raison essentielle d'instaurer des règles d'arrêt précoce est d'ordre éthique. Ainsi, le fait de prévoir *a priori* les éléments qui devront faire arrêter l'essai est un élément de qualité. Par ailleurs, les investigateurs doivent pouvoir arrêter un protocole en cas de résultats ou d'événements imprévus.

10. De l'existence d'un comité de vigilance du déroulement d'un protocole. Le fait de prévoir l'assistance d'un tel comité de vigilance et de surveillance, transparent et indépendant du promoteur et des investigateurs, durant tout le déroulement d'un essai, est également un élément de valeur éthique. Il a pour but de veiller au maintien de la qualité et de la pertinence de la recherche entreprise, à l'émergence de l'évidence de la supériorité thérapeutique du traitement étudié (ou, *a contrario*, de l'absence de bénéfice de ce traitement), et enfin d'émettre des avis sur la gestion des événements imprévus.

A travers les dix points de cette grille, que nous ne hiérarchisons pas d'emblée volontairement (ce qui est une prochaine phase à accomplir avec les chercheurs eux-mêmes), nous soulignons la nécessité de penser une évaluation multifactorielle, ne prenant pas en compte le seul consentement, mais une série d'éléments qui caractérisent la qualité éthique d'un essai et qui permettent d'optimiser la protection des personnes. Nous soumettons cette grille à la réflexion de nos collègues. Notre parti pris est de penser que la participation des chercheurs autant à l'élaboration qu'à la considération et à la

réalisation de critères éthiques de la recherche qui objectivent, dans leur respect, une véritable responsabilité éthique des chercheurs en médecine et en biologie, est fondamentale voire incontournable. La loi qui demande une protection des personnes à ces recherches doit être considérée comme un élément de prise de conscience des chercheurs à une demande sociale à la fois de protection et de sécurité. Ces demandes traduisent l'absence de connaissance du public et notamment des personnes qui se prêtent, même au cours de maladies qui les handicapent, à des recherches de cette facture. Les garanties doivent ainsi être explicitées pour nouer une confiance qui se perdrait autrement, remettant en question l'exercice même de la recherche sur l'être humain, d'autant plus dans le cas de recherches sans bénéfice individuel direct.

C'est peut-être sur la base de ces critères que les journaux scientifiques de haut niveau international pourront appuyer leur volonté souvent affirmée [7] de prendre en compte, avant publication, la qualité éthique des travaux soumis. Cet engagement, grâce à l'application d'outils d'évaluation, dans le domaine de l'éthique, validés par les chercheurs eux-mêmes, pourrait aujourd'hui être appliqué ■

RÉFÉRENCES

1. Ruiz-Canela M, Gomez-Gracia E. Informed consent and approval by institutional review boards in published reports on clinical trials. *N Engl J Med* 1999; 340: 1114-5.
2. Wolf M, Gaillard M, Hervé C. Consentement: quelle est la question ? *Presse Med* 1997; 36: 1725-9.
3. Moutel G, Leroux N, Hervé C. Analysis of a survey of 36 french research committees on intracytoplasmic sperm injection. *Lancet* 1998; 351: 1121-3.
4. Loi Huriet n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales et loi n° 94-630 du 25 juillet 1994, relative à la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales. *Journal Officiel République Française*, 26 juillet 1994, 10747-9.

5. World Medical Association. Proposed revision of the declaration of Helsinki. *Bull Med Eth* 1999; 18-22.

6. Berdeu D, Alric R, Fourcade J, Hervé C. Qualité éthique et qualité méthodologique des essais contrôlés randomisés. In : *L'éthique de la recherche*. Paris: L'Harmattan, 1998: 117-37.

7. Angell M. The hypothermia experiments and unethical research today. *N Engl J Med* 1990; 322: 1462-4.

TIRÉS À PART

C. Hervé.