

Proposition de création d'un
Comité d'éthique de la recherche en obstétrique et gynécologie
CEROG

Xavier Deffieux
Christophe Vayssière

Sous la direction
du Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français (CNGOF)
et du Groupe de Recherche en Obstétrique et Gynécologie (GROG)

Cadre législatif et objectifs

Les mois qui viennent de s'écouler ont vu apparaître de profonds remaniements du dispositif d'encadrement de la recherche clinique en France. Les dispositions qui concernent la recherche biomédicale (ex recherches de type « Loi Huriet ») sont devenues plus complexes et les CPP (Comité de protection des personnes, ex CCPPRB) se sont vu modifier à la fois leurs missions et leur pouvoir décisionnel (voir en annexe 1).

Ainsi, pour les études « non-interventionnelles », c'est-à-dire dès lors que le traitement est administré selon l'autorisation de mise sur le marché (AMM) et qu'il n'est pas attribué par randomisation, aucune disposition particulière n'encadre ce type de recherches, même si elles s'appliquent aux médicaments après la délivrance de l'AMM. Il s'agit d'études dites observationnelles ou de cohorte pour lesquelles les traitements ne sortent pas de leurs indications et mode de prescription habituels. Pour ce type d'étude, aucune soumission à un CPP n'est requise (voir annexe 2). Or, toute recherche est destinée à être publiée. La plupart des revues internationales exigent maintenant l'avis d'un comité d'éthique de la recherche (*Institutional Review Board* ou *IRB* des anglo-saxons), en référence à la déclaration d'Helsinki. Toutefois, par manque de temps et de moyens, beaucoup de nos CPP refusent de délivrer ce type de certificat [1], ou parfois seulement après de longs mois d'échanges de courriers. Il est vrai que les CPP n'ont pas pour mission d'examiner les protocoles de recherche en vue de publication dès lors qu'ils sortent du champ de la recherche biomédicale [1,2]. Il apparaît donc de plus en plus nécessaire de créer des comités d'éthique de la recherche (IRB français) soit au sein de sociétés savantes, soit au sein de structures hospitalières. Deux sociétés savantes ont récemment créé leur Comité d'éthique de la recherche : la SRLF (réanimation) et la SFPLF (Société de Pneumologie de Langue Française).

Nous vous proposons donc de créer, sous la direction du CNGOF et du GROG, un Comité d'éthique de la recherche en obstétrique et gynécologie (CEROG) qui aurait pour fonction de fournir un avis extérieur dans les cas où les CPP ne sont pas compétents, pour faciliter la publication des études non interventionnelles.

Règlement

Objectifs

- 1) Le CEROG statuera sur le caractère non interventionnel d'une étude en vue d'une publication (délivrance d'un numéro d'IRB).
- 2) Le CEROG pourra également être saisi concernant tout avis éthique entrant dans le champ de la gynécologie obstétrique.

Membres

Le comité comportera 23 membres désignés par le Conseil d'administration du CNGOF et le GROG. Le mandat des membres du comité est de deux ans renouvelable. A l'initiation du projet, le président et le secrétaire sont élus par les membres du comité et ce pour un mandat d'une durée de deux ans. En cas de partage égal des voix entre les deux candidats les mieux placés, la présidence du comité est attribuée au doyen d'âge de ces deux candidats. Le secrétaire est élu dans les mêmes conditions. Pour ces élections, le quorum est fixé aux deux tiers des membres du comité.

Les membres sont répartis en deux sections : une destinée à examiner les projets concernant la gynécologie et l'assistance médicale à la procréation, et une destinée à examiner les projets concernant l'obstétrique et la médecine fœtale.

Les fonctions de membre du comité sont exercées à titre gracieux.

Les membres signeront individuellement une fiche de déclaration de conflit d'intérêt (donnée en annexe 3).

La composition du CEROG est multidisciplinaire comportant huit gynécologues obstétriciens, deux gynécologues obstétriciens qualifiés en raison de leur compétence à l'égard des questions éthiques, deux sages-femmes, deux juristes dont un connaissant parfaitement la réglementation des essais thérapeutiques, un biostatisticien.

Fonctionnement

Les investigateurs pourront soumettre leur demande par courriel grâce à un lien qui sera placé sur le site du CNGOF <http://www.cngof.asso.fr/comite-ethique>. Toute soumission est ensuite dirigée vers le secrétaire du CEROG. Les soumissions peuvent également être faites directement auprès du secrétaire du comité. Les demandes de soumission devront comporter moins de 500 mots et préciser : le nom de l'investigateur principal, le ou les lieu(s) de l'étude, s'il s'agit d'un projet ou d'une étude déjà réalisée, le type d'étude (prospective, rétrospective...), un bref résumé de l'étude (objectifs, méthodes, interventions éventuelles), l'âge des patientes incluses, si une information a été donnée aux patientes et si oui sous quelle forme (document d'information, consentement...) et quelles informations ont été données.

Dès réception du dossier de demande d'avis, le secrétaire attribue un numéro de soumission et date la demande. Cette procédure s'accompagne d'une anonymisation du dossier. Le secrétaire envoie alors par courriel une notification au demandeur comportant la date de réception de la soumission. Le secrétaire adresse à tous les membres du comité le dossier de demande anonymisé déposé par l'investigateur. Ainsi, le secrétaire est la seule personne à pouvoir lever l'anonymat de la soumission. Le secrétaire ne participe pas à la délibération. En cas d'absence du secrétaire, c'est le président du CEROG qui est chargé d'anonymiser les dossiers soumis ; dans ce cas, il ne participe pas aux délibérations.

Le comité saisi des demandes d'avis se prononce dans un délai de quinze jours. Ce délai commence à courir à compter de la date de réception, qui est notifié au demandeur (investigateur) par le comité, d'un dossier comprenant l'ensemble des informations requises. Toutefois, pendant la période allant du 15 juillet au 30 août de chaque année, le délai de réponse est porté à 3 semaines.

Le comité peut, une fois qu'il dispose de l'ensemble des informations requises, formuler une demande d'informations complémentaires qu'il estime nécessaires à l'examen du dossier. Il peut également demander à l'investigateur de modifier son projet. Le délai est donc suspendu par la demande d'informations complémentaires formulée par le comité jusqu'à réception des éléments demandés ou, le cas échéant, du projet modifié.

Sur sa demande, l'investigateur ou son représentant mandaté à cet effet, peut être entendu par le comité. Dans ce cas, le comité, par décision du président, soit l'entend en comité plénier ou en comité restreint, soit le fait entendre par le rapporteur désigné.

Le comité peut associer à ses travaux un ou plusieurs experts, sans voix délibérative, dont la compétence particulière est exigée par la nature du projet de recherche.

Le comité se déclare non compétant pour statuer sur les projets de recherche portant sur des mineurs de moins de 16 ans. Ce type de projets est à soumettre à un CPP.

Lorsque le projet de recherche porte sur des personnes majeures hors d'état d'exprimer leur consentement, le comité s'adjoit une personne qualifiée au regard de la spécificité de la maladie et de la population concernées.

Une réunion annuelle d'une durée d'une heure se tiendra lors des journées nationales du CNGOF. Cette réunion se tiendra en ouverture ou en clôture de la réunion du GROG qui est, elle aussi, centrée sur la recherche.

Une réunion supplémentaire (non obligatoire) pourra être organisée en juin, dans le cas où une soumission requerrait une discussion en séance plénière. Dans ce cas, les frais de déplacement des membres et les frais de communication téléphonique seront pris en charge par le CNGOF.

Description de la forme de l'avis final émis par le comité

Chaque membre est sollicité lors de chaque soumission et sa réponse (voir fiche de réponse type en annexe 4) doit être adressée au secrétaire du comité dans les 10 jours pour qu'elle puisse être prise en compte dans la délibération.

Chaque membre du comité indiquera s'il pense ou non que la recherche est vraiment observationnelle et quelle ne pose pas de problème éthique. Il mentionne également s'il juge ou non qu'un avis de CPP doit être requis. Les membres

devront aussi statuer sur l'information donnée aux patientes (avec une certaine souplesse concernant les études rétrospectives).

Les avis sont rendus à la majorité simple des membres participants, c'est à dire de ceux ayant envoyé leur avis motivé dans les 10 jours suivant la date de soumission. En cas de vote avec partage égal des voix, le président du comité a voix prépondérante. Une fois la décision finale émise, le secrétaire du comité établit un rapport sous la direction du président.

L'avis final comportera :

- 1° Le numéro d'ordre de l'avis (CEROG 2007-001 par exemple)
- 2° L'identification et l'intitulé de la recherche ;
- 3° Le nom de l'investigateur ou, le cas échéant, de l'investigateur coordonnateur ;
- 4° Le nom du promoteur (s'il y a lieu);
- 5° Le lieu où se déroule la recherche, lorsqu'il est soumis à autorisation ;
- 6° L'identification datée des documents sur lesquels le comité s'est prononcé, et notamment le protocole et le cas échéant, le document d'information et de consentement remis aux sujets participants ;
- 7° Le cas échéant, l'identification des modifications intervenues en cours d'instruction du dossier ou après le commencement de la recherche ;
- 8° La date à laquelle l'avis a été rendu et le nom des personnes ayant délibéré sur le projet et la catégorie à laquelle ils appartiennent;
- 9° L'avis et sa motivation.

Cet avis final sera rédigé en français et en anglais afin de faciliter son utilisation pour les soumissions dans les revues anglo-saxonnes.

Les dossiers, rapports de délibération et avis sont conservés par le comité, dans des conditions assurant leur confidentialité, pendant une période de dix ans après la fin de la recherche ou son interruption anticipée.

Un rapport annuel de fonctionnement sera fait au CA du CNGOF, par l'intermédiaire de son président et de son secrétaire. Ce rapport précisera le nombre de soumissions, le nombre d'avis rendus, le délai moyen de réponse, le nombre d'avis défavorables.

Références

[1] Lemaire F. Recherche clinique en France: évolution législative & réglementaire. Coordination des promoteurs institutionnels. CNERM Aix (11-09-2006).

[2] Nouvelle Réglementation de la Recherche Clinique. La lettre de la Délégation à la Recherche Clinique d'Ile de France. AP-HP N°2. 2007.

Annexe 1

Art. R. 1121-2. - Les recherches définies au 1° de l'article L. 1121-1 appelées "recherches non interventionnelles sont des recherches pour lesquelles la stratégie médicale destinée à une personne qui se prête à la recherche n'est pas fixée à l'avance par un protocole et relève de la pratique courante ».

« Les recherches non interventionnelles portant sur des produits mentionnés à l'article L. 5311-1 sont entendues comme toute recherche dans le cadre de laquelle le ou les produits sont prescrits ou utilisés de manière habituelle. Elles se conforment « 1° Pour les recherches portant sur les médicaments, à l'autorisation de mise sur le marché mentionnée à l'article L. 5121-8 ;

« 2° Pour les recherches portant sur les dispositifs médicaux, à la notice d'instruction, ou pour les recherches portant sur les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, à la notice d'utilisation ;

« 3° Pour les recherches portant sur les produits sanguins labiles, à la décision mentionnée au 1° de l'article L. 1221-8 ;

« 4° Pour les recherches portant sur les tissus issus du corps humain et sur les préparations de thérapie cellulaire, à l'autorisation mentionnée à l'article L.1243-5;

« La décision de prescription ou d'utilisation des produits mentionnés ci-dessus est indépendante de celle d'inclure dans le champ de la recherche la personne qui se prête à celle-ci.

« Art. R. 1121-3. - Les recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 sont entendues comme les recherches dont l'objectif est d'évaluer des actes, combinaisons d'actes ou stratégies médicales de prévention, de diagnostic ou de traitement qui sont de pratique courante, c'est-à-dire faisant l'objet d'un consensus professionnel, dans le respect de leurs indications.

« Ne relèvent pas de cette catégorie et sont en conséquence soumises à l'ensemble des dispositions du présent titre :

« 1° Les recherches qui portent sur des techniques ou des stratégies innovantes ou considérées comme obsolètes ;

« 2° Les recherches qui portent sur l'évaluation d'une combinaison innovante d'actes ou de produits, même si chacun de ceux-ci pris isolément est d'utilisation courante ;

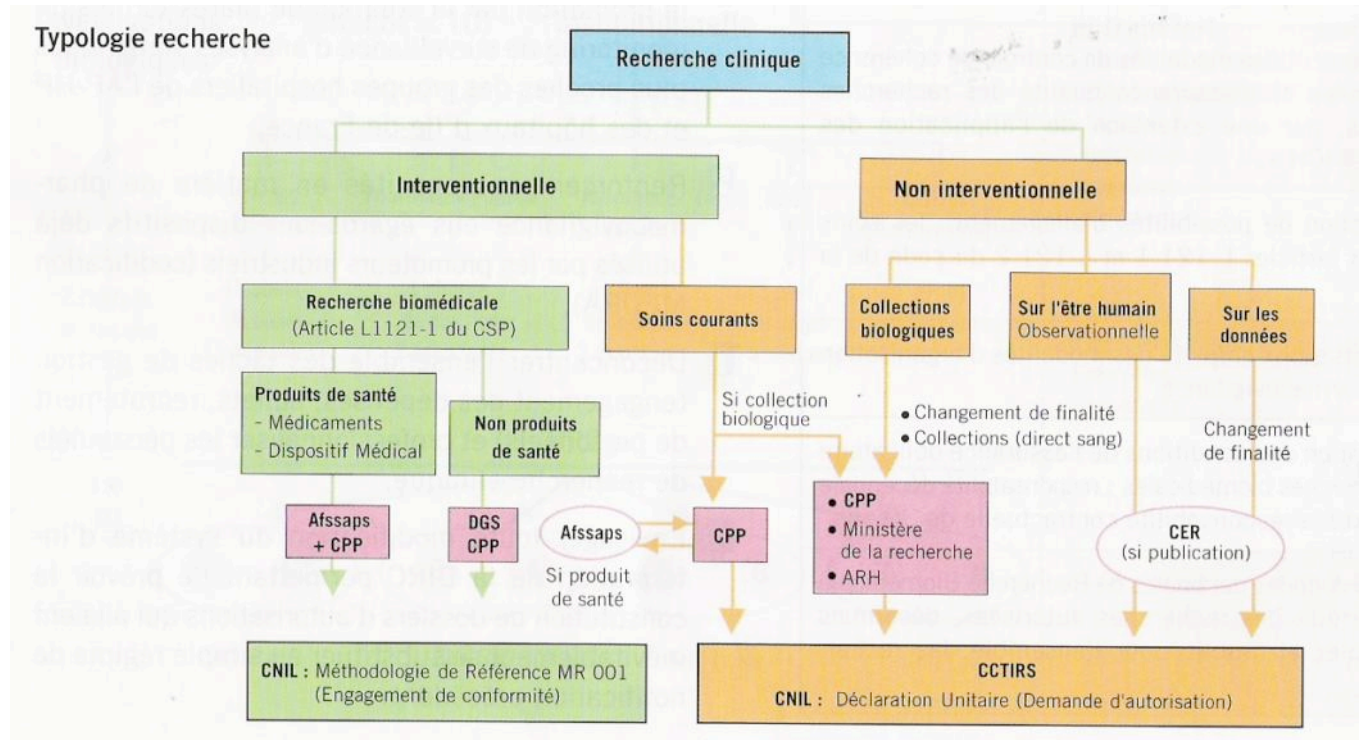
« 3° Les recherches portant sur une comparaison de stratégies médicales, lorsque l'une de ces stratégies peut, en l'état des connaissances être considérée comme supérieure à l'autre en termes de sécurité et d'efficacité.

« Les modalités particulières de surveillance mises en œuvre dans ces recherches ne comportent que des risques et des contraintes négligeables pour la personne qui se prête à la recherche.

« L'information de cette dernière fait l'objet d'un document écrit soumis préalablement au comité de protection des personnes intéressé.

Annexe 2

Organigramme représentant les dispositions réglementaires encadrant les différents types de recherche clinique. Source : Nouvelle Réglementation de la Recherche Clinique. La lettre de la Délégation à la Recherche Clinique d'Ile de France. AP-HP N°2. 2007.



CER = comité d'éthique de la recherche

DÉCLARATION DE CONFLIT D'INTÉRÊT

Comité d'éthique de la recherche en obstétrique et gynécologie CEROG

Il y a conflit d'intérêt si la situation dans laquelle le jugement professionnel concernant une valeur essentielle est susceptible d'être influencé de manière excessive par un intérêt secondaire comme le gain financier. Aujourd'hui, l'avis des rédacteurs en chef des grandes revues médicales anglo-saxonnes est unanime, la transparence est l'une des meilleures protections vis-à-vis des conflits d'intérêt [1]. Nous vous remercions donc de déclarer tout conflit d'intérêt financier significatif, c'est-à-dire toute rémunération supérieure à 10 000 euros par compagnie et par an, provenant d'une entreprise industrielle.

Je soussigné(Nom, prénom)

- ne déclare aucun conflit d'intérêt financier significatif.
- déclare les intérêts suivants :

.....

.....

.....

.....

Le(date) à (ville)

Signature

[1] Steinbrook R : Financial conflicts of interest and the NIH. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 327-330.

Annexe 4

FICHE DE REPONSE TYPE

Comité d'éthique de la recherche en obstétrique et gynécologie CEROG

Numéro de soumission

Intitulé de la recherche

Ce projet (ou cette étude) est une étude observationnelle

oui

non

sans avis

Commentaire libre

Ce projet ou cette étude nécessite une soumission à un Comité de protection des personnes

non

oui

sans avis

Commentaire libre

**Ce projet pose une ou des question(s) éthique(s) qui nécessiterait une discussion au sein du
Comité d'éthique de la recherche en obstétrique et gynécologie**

non

oui

sans avis

Commentaire libre

La fiche d'information aux personnes est adéquate

oui

non

sans objet * * si une fiche d'information n'était pas nécessaire pour ce type d'étude

sans avis

Commentaire libre

Nom et prénom du membre

Date

Signature