

Respect du cadre réglementaire de la recherche en médecine d'urgence

Regulatory Framework Compliance of Emergency Medical Research

P.G. Reuter · K. Tazarourte · C. Pradeau · A. Avondo · J. Schmidt · G. Gonzalez · F. Adnet · F. Lapostolle

Reçu le 13 mai 2015 ; accepté le 29 juillet 2015
© SFMU et Lavoisier SAS 2015

Résumé Introduction : La recherche médicale obéit à un cadre réglementaire dont fait partie la soumission au Comité de protection des personnes (CPP). Cela a récemment conduit la Société française de médecine d'urgence (SFMU) à rechercher cette information lors de la soumission d'un résumé de communication pour le congrès annuel de la SFMU : « Urgences ». L'objectif était d'évaluer la réponse des auteurs de résumés soumis à la SFMU à la question sur le CPP.

Méthodes : L'ensemble des résumés soumis à Urgences 2014 a été lu par un investigateur en aveugle des objectifs de l'étude. En cas de doute, le résumé était relu par deux autres investigateurs. Les informations recueillies étaient les caractéristiques de l'étude (rétrospective ou prospective, randomisée, interventionnelle, multicentrique) et la soumission à l'avis du CPP (oui, non ou non applicable). Le critère de jugement était la réponse adaptée à la demande au CPP,

considérée indispensable pour les études interventionnelles avec ou sans randomisation, conseillée pour toutes les études prospectives et possible dans les autres cas.

Résultats : Six cent quatre-vingt-quinze soumissions ont été revues, dont 159 (23 %) résumaient une étude multicentrique. L'avis du CPP était obtenu pour 105 (15 %) résumés et considéré comme « non applicable » pour 528 (76 %). Les auteurs considéraient l'avis du CPP comme « non applicable » pour 13 (59 %) études randomisées, 120 (68 %) études interventionnelles et dans 277 (72 %) études prospectives.

Conclusion : L'avis du CPP était rarement demandé, même pour des études randomisées. Cette sous-déclaration est à haut risque juridique pour les structures de recherche. Un rappel du cadre réglementaire et une surveillance accrue par la SFMU semblent nécessaires.

Mots clés Cadre réglementaire · Médecine d'urgence · Comité de protection des personnes

P.G. Reuter (✉) · G. Gonzalez · F. Adnet · F. Lapostolle
Samu 93, UF recherche-enseignement-qualité, hôpital Avicenne,
125, rue de Stalingrad, F-93009 Bobigny, France
e-mail : paul-georges.reuter@aphp.fr

Université Paris-XIII, Sorbonne-Paris-Cité, EA 3509,
F-93000 Bobigny, France

K. Tazarourte
Pôle urgence, Samu 69, GH Édouard-Herriot,
hospices civils de Lyon, 5, place d'Arsonval, Lyon, France

Université Claude Bernard Lyon 1

C. Pradeau
Samu 33, département des urgences, CHU Pellegrin,
place Amélie-Raba-Léon, F-33079 Bordeaux cedex, France

A. Avondo
Département de médecine d'urgence, CHU de Dijon,
14, rue Paul-Gaffarel, F-21079 Dijon, France

J. Schmidt
Pôle Samu, SMUR, urgences, CHU Gabriel-Montpied,
58, rue Montalembert, F-63000 Clermont-Ferrand, France

Université Clermont 1

Abstract Background: Presentation to the Ethics Committee (EC) is a part of the medical research regulatory framework. Therefore, French Society of Emergency Medicine (SFMU) searched for this information during the submission of abstract for the annual SFMU's congress. The aim was to assess the responses of authors submitting an abstract to the SFMU requesting EC approval.

Procedure: An investigator, ignoring the purpose of the study, reviews all abstracts presented to the congress in 2014. However, two other investigators had reviewed the abstract again. We collected: if the study was prospective or retrospective, if randomization or none, with intervention or none and EC approval, none or not applicable. We analyzed the EC evaluation essential for the randomized studies, recommended for all prospective studies and/or with intervention on a patient or staff member and possible for other cases.

Results: Six hundred and ninety-five submissions were reviewed. 159 (23%) were multicentric studies. EC approval was issued for 105 (15%) abstracts and 528 (76%) were considered as not applicable. Authors considered the EC

advice of 13 (59%) randomized studies, 120 (68%) interventional studies, and 277 (72%) prospective studies as not applicable.

Conclusion: The EC advice was insufficiently requested, even for randomized studies. This underreporting is a high-risk judicial factor for research structures. A reminder about the regulatory framework and an increased supervision from the SFMU would be necessary.

Keywords Regulatory framework · Emergency medicine · Ethics committee

Introduction

La recherche médicale obéit à un cadre réglementaire strict [1,2]. Ce cadre réglementaire vise à préserver des principes fondamentaux que sont la bienfaisance, l'équité, le respect de l'autonomie de la personne et la responsabilité de l'investigateur [1,2]. Plusieurs textes et institutions encadrent la recherche et s'assurent du respect de ces principes. Parmi ces institutions, le Comité de protection des personnes (CPP) est garant de la protection des personnes qui participent à une recherche clinique. Il s'assure du respect des critères médicaux, éthiques et juridiques de tout projet de recherche interventionnelle mené en France.

Une recherche peut être catégorisée comme interventionnelle comprenant les études biomédicales et en soins courants ou comme non interventionnelle. La recherche biomédicale indique une action sur la personne saine ou malade modifiant ainsi sa prise en charge habituelle. C'est le cas, par exemple, des études évaluant un nouveau traitement ou de nouveaux biomarqueurs. Les études randomisées font partie, le plus souvent, de cette catégorie. La recherche en soins courants implique que tous les actes soient pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, mais avec des modalités particulières de surveillance définies dans le protocole d'étude. Par exemple, le suivi à un mois des patients dans le cadre d'une étude de cohorte. Dans une recherche non interventionnelle, tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance. Les études de cohorte en font partie, de même que les études d'évaluation des pratiques.

La soumission au CPP de tout projet de recherche interventionnelle est indispensable pour assurer la sécurité des patients, mais aussi pour couvrir la responsabilité des investigateurs. En outre, les politiques éditoriales de nombreuses revues font qu'une recherche n'ayant pas bénéficié de l'aval d'une « structure éthique » ne peut plus faire l'objet d'une publication scientifique. En ce qui concerne les recherches non interventionnelles, il est recommandé d'avoir recours au

comité d'éthique. Cette entité souvent locale permet d'avoir un avis rapide sur le caractère éthique ou non de la recherche. Un type de recherche non interventionnelle fait exception : la collection biologique. Ces études doivent être évaluées par un CPP qui peut reclasser l'étude en recherche biomédicale. Il existe aussi une réglementation sur les études animales à ne pas ignorer. Le guide pratique de recherche clinique de la Société française de médecine d'urgence (SFMU) détaille ce cadre réglementaire [3]. Il constitue la référence pour la pratique de la recherche dans le contexte de l'urgence.

Depuis quelques années, la SFMU a décidé de recueillir l'information sur l'avis d'un CPP lors de la soumission d'un résumé de communication pour le congrès Urgences. En parcourant les résumés soumis ces dernières années, il nous a semblé que les auteurs considéraient souvent que la soumission à un CPP ne s'appliquait pas à leur sujet de recherche. C'est pourquoi nous avons décidé d'évaluer la réponse des auteurs à la question posée sur le CPP lors de la soumission électronique.

Méthodes

L'ensemble des résumés soumis à la SFMU pour le congrès Urgences 2014 a été lu par un investigateur en aveugle des objectifs de l'étude. En cas de doute, le résumé était relu par deux autres investigateurs.

Les informations recueillies étaient les caractéristiques de l'étude (rétrospective ou prospective, randomisée, interventionnelle, mono- ou multicentrique), le modèle utilisé (patient, animal, personnel, autre), si l'évaluation portait sur une formation, le thème du résumé et la soumission du protocole à l'avis du CPP (oui, non ou non applicable).

Le critère de jugement principal était la réponse adaptée à la demande au CPP.

Nous avons considéré que la demande au CPP était *indispensable* pour les études interventionnelles avec ou sans randomisation, *conseillée* pour toutes les études prospectives et *possible* dans les autres cas. Une étude prospective randomisée et interventionnelle était comptabilisée dans ces trois catégories.

Les critères de jugement secondaire étaient :

- pour les études randomisées ou interventionnelles, le taux de résumés acceptés à Urgences 2014 ainsi que le format de présentation (communication orale ou affichée) ; cette information a été obtenue par consultation du site de la SFMU (<http://www.sfm.u.org/fr/formation/eformation/urgences>) ;
- d'objectiver si les pratiques des auteurs variaient en fonction des caractéristiques des études.

Analyse statistique

Le taux de soumission du protocole au CPP a été comparé, en analyse univariée, en fonction des caractéristiques de l'étude. Les résultats sont présentés sous forme de nombres (pourcentages). Les comparaisons des variables qualitatives ont été réalisées par un test du Chi² ou par un test de Fisher après vérification des conditions d'utilisation. Les comparaisons étaient réalisées de manière bilatérale. Le seuil de significativité était fixé à 5 %. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R (v3.1.0).

Résultats

Six cent quatre-vingt-quinze résumés ont été évalués par la SFMU pour le congrès Urgences 2014. L'étude présentée était randomisée, interventionnelle et prospective dans respectivement 22 (3 %), 176 (25 %) et 387 (57 %) cas. La recherche était multicentrique 159 fois (23 %). Le modèle utilisé était le patient, le personnel, l'animal et autre pour respectivement 538 (77 %), 141 (20 %), 5 (1 %) et 11 (2 %) résumés. Vingt-neuf études (4 %) évaluaient une formation. Trente et une thématiques étaient représentées. Les trois catégories les plus fréquentes étaient « évaluation services d'urgences », « cardiologie » et « organisation service d'urgences » dans respectivement 85 (12 %), 69 (10 %) et 45 (7 %) cas.

L'avis favorable du CPP était obtenu pour 105 résumés (15 %) et considéré comme « non applicable » pour 528 résumés (76 %). L'avis favorable d'un CPP était rapporté pour neuf études randomisées (41 %) et pour 41 études interventionnelles (23 %). L'évaluation de la nécessité de l'avis du CPP par les auteurs en fonction des caractéristiques de l'étude est présentée dans le Tableau 1.

La demande de l'accord du CPP était plus fréquente en cas d'étude prospective (19 vs 11 % ; $p < 0,01$), randomisée

(41 vs 15 % ; $p < 0,01$), interventionnelle (23 vs 13 % ; $p < 0,01$) et multicentrique (27 vs 12 % ; $p < 0,01$).

Cent soixante-seize résumés rapportaient des études randomisées et/ou interventionnelles. Parmi ces derniers, 126 (71 %) ont été acceptés pour présentation au congrès, dont 93 (74 %) sous la forme d'une communication orale. Le détail des résultats de la sélection par la SFMU pour les études randomisées et interventionnelles est dans le Tableau 2.

Discussion

Un accord du CPP était rarement demandé par les auteurs des études soumises au congrès Urgences. Le plus souvent, les auteurs considéraient que cette demande n'était pas applicable. Dans le cas particulier des études interventionnelles, moins d'un quart étaient en accord avec la législation. Au-delà des difficultés que les auteurs peuvent rencontrer à publier leurs études en l'absence de CPP, le risque juridique est majeur. La question se pose alors de savoir quelle doit être la position de la SFMU lors de la sélection des communications dans de telles circonstances.

La recherche clinique est, en France, juridiquement encadrée pour garantir certains principes : l'autonomie de la personne, les principes de bienfaisance, de justice et de responsabilité. La pierre angulaire est la loi relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales dite loi du 9 août 2004 [1], précisée par une circulaire [2]. Le Code de la santé publique et le Code civil imposent l'information et le consentement du patient. Cela suppose, au préalable, que le projet de recherche soit validé par un CPP qui vérifie le respect des critères médicaux, éthiques et juridiques du projet et s'assure de la pertinence de la recherche, sa conception scientifique et notamment sa méthodologie.

Ainsi, cela contraint les investigateurs à avoir clairement défini, préalablement à sa mise en œuvre, les principales modalités de leur étude : critères d'inclusion, critères d'exclusion, modalités d'intervention, critères de jugement

Tableau 1 Déclaration de la demande de CPP en fonction des caractéristiques des études.

	Études randomisées <i>n</i> = 22	Études interventionnelles <i>n</i> = 176	Études prospectives <i>n</i> = 387	Études sur patients <i>n</i> = 538	Études sur personnel <i>n</i> = 141	Études sur animal <i>n</i> = 5	Études sur formation <i>n</i> = 29
CPP Oui	9 (41 %)	41 (23 %)	74 (19 %)	96 (18 %)	9 (6 %)	0 (0 %)	3 (10 %)
CPP Non	0 (0 %)	15 (9 %)	36 (9 %)	55 (10 %)	7 (5 %)	0 (0 %)	3 (10 %)
Non applicable	13 (59 %)	120 (68 %)	277 (72 %)	387 (72 %)	125 (89 %)	5 (100 %)	23 (80 %)

Les résultats sont présentés sous forme de nombres et de pourcentages *n* (%).

CPP : Comités de protection des personnes.

Tableau 2 Répartition des résultats de la sélection par la SFMU pour les études randomisées et interventionnelles.		
	Études randomisées n = 22	Études interventionnelles n = 176
Communication orale	21 (95 %)	92 (52 %)
Poster	0 (0 %)	33 (19 %)
Non accepté	1 (5 %)	51 (29 %)
Les résultats sont présentés sous forme de nombres et de pourcentages <i>n</i> (%).		

et effectif de patients à inclure. En parallèle, l'enregistrement de l'étude sur un registre américain (Clinical Trial) ou européen (EudraCT) en est garant [4]. En Europe, l'enregistrement sur EudraCT est obligatoire en cas d'essais cliniques interventionnels portant sur des médicaments.

Au-delà des considérations éthiques, contrevenir à ces règles expose les investigateurs à de lourdes conséquences juridiques. Ainsi serait puni d'un an d'emprisonnement et de 15 000 euros d'amende le médecin qui pratiquerait ou ferait pratiquer une recherche biomédicale sans avoir obtenu l'avis favorable du CPP et l'autorisation de l'autorité compétente. La peine s'applique donc à l'investigateur autant qu'au promoteur de l'étude [1]. Enfin, publier une étude dans une revue internationale sans accord du comité d'éthique ou d'une structure équivalente est aujourd'hui absolument impossible. Cela s'applique désormais quasiment à toutes les études. La seule exception étant les études rétrospectives sous réserve qu'il n'y ait aucune intervention auprès des patients — dont le suivi téléphonique. Cette exigence va au-delà de l'esprit de la loi française. Cela pourrait expliquer, pour partie, le faible taux de publication des travaux de recherche présentés à Urgences [5].

Notre étude comporte des limites. Le site de soumission des résumés demande uniquement s'il y a eu l'avis d'un CPP. La possibilité de déclarer l'avis d'un comité d'éthique n'existe pas. Or, il est possible que les études non interventionnelles aient eu l'aval d'un comité d'éthique local conduisant les auteurs à déclarer l'absence de consultation d'un CPP. Néanmoins, le recours au CPP ne se discute pas dans les études randomisées et les études interventionnelles. Or, un tiers seulement de ces études avaient un avis favorable du CPP. Le site de la SFMU pourrait évoluer en demandant, en plus du CPP, la concertation avec un comité d'éthique. Pour les autres études, la lecture du seul résumé ne permettait pas toujours de déterminer avec certitude la méthodologie exacte et donc la nécessité du recours au CPP ou à un comité d'éthique (indépendamment des perspectives de publication de l'étude).

Ces études, randomisées et interventionnelles, ont quasiment toutes été acceptées et présentées à Urgences 2014. Cela confirme que la sélection s'est faite sur le contenu du résumé sans prendre en considération l'absence de soumission au CPP. La question de la position de la SFMU et de sa commission scientifique face à cette situation est posée. La SFMU devra afficher les critères de sélection des résumés au regard du cadre réglementaire en vigueur. Le choix se positionne entre deux extrêmes. D'un côté, rester déclaratif en acceptant de ne pas tout savoir de la méthodologie de l'étude. De l'autre, demander systématiquement des informations sur le type de l'étude et, éventuellement, la copie de l'avis des institutions consultées. Dans tous les cas, ces principes pourraient être rappelés en ouverture de chaque session de communications lors du congrès. Cela peut contribuer à améliorer la publication des études de médecine d'urgence française [5–7].

Si la SFMU a une mission de contrôle lors de la soumission des résumés, elle revendique aussi une mission d'accompagnement et de promotion de la recherche via ses commissions (www.sfmou.org). Cette mission devrait être davantage partagée avec les institutions hospitalières et universitaires, comme dans les pays nord-américains [8]. La recherche participe au financement des structures hospitalières par le biais des missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation et par le projet SIGAPS [9].

Qu'il s'explique par l'ignorance ou la négligence, le taux de soumission au CPP est dramatiquement bas. Il est indispensable que les urgentistes soient sensibilisés au cadre éthique et réglementaire de la recherche clinique. Ils doivent être avertis de l'impossibilité de publier une étude qui ne remplit pas ces conditions. Ils doivent être alertés et conscients du risque juridique encouru.

Conclusion

Le taux de soumission au CPP des études interventionnelles et randomisées proposées en résumé au congrès Urgence est trop faible. Les urgentistes doivent être avertis des risques juridiques encourus et informés que ces travaux ne pourront pas être publiés. La SFMU se doit de réfléchir aux modalités de formation et d'information à leur égard. Elle devra définir une stratégie face à ces résumés qui ne remplissent pas les conditions éthiques et réglementaires de la recherche clinique.

Références

1. Ministère des Solidarités, de la Santé et de la Famille (2004) Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. Journal officiel, n° 185 du 11 août 2004. <http://legifrance.gouv.fr/eli/loi/2004/8/9/SANX0300055L/jo/texte> (dernière date d'accès le 16 mars 2015)

2. Ministère des Solidarités, de la Santé et de la Famille (2005) Circulaire n° DGS/SD1C/2005/123 du 7 mars 2005 relative à l'entrée en vigueur des dispositions relatives aux recherches biomédicales issues de la loi n° 2004-806 du 9 août 2004. http://www.recherche-biomedicale.sante.gouv.fr/files/circulaires/Circulaire_2005-123.pdf (dernière date d'accès le 16 mars 2015)
3. Roy PM, Calvel L, Dubart A-E, et al (2008) Guide pratique de recherche clinique. S-Éditions, Paris
4. Chapman SJ, Shelton B, Mahmood H, et al (2014) Discontinuation and non-publication of surgical randomised controlled trials: observational study. *BMJ* 349:g6870
5. Lapostolle F, Jabre P, Galinski M, et al (2011) Évaluation de la publication des communications du congrès national de médecine d'urgence. *Ann Fr Med Urg* 1:72–3
6. Travers S, Lesaffre X, Segal N, et al (2015) Research in prehospital emergency medicine: comparison by geographic origin of publications. *Eur J Emerg Med* 22:139–41
7. Reuter P-G, Akodad H, Gasmi S, et al (2015) Research in prehospital emergency medicine: comparison by geographic origin of publications. *Eur J Emerg Med* 22:377
8. Talbot C (2012) Le NIH, pilier de la recherche médicale américaine. *Le Monde* http://www.lemonde.fr/economie/article/2012/10/29/le-nih-pilier-de-la-recherche-medecale-americaine_1782488_3234.html (dernière date d'accès le 7 juillet 2015)
9. Derancourt C, Devos P, Moore N, et al (2014) SIGAPS: a software package for the evaluation of medical publications. *Ann Dermatol Venereol* 141:531–5