

Groupe de travail n° 19 :**Clarification des compétences (travaux de maturité, de bachelor et de master, thèses, projets d'assurance-qualité, rapports d'expériences pratiques, essais thérapeutiques)**

L'art. 3 de la loi relative à la recherche sur l'être humain (LRH) est une disposition essentielle pour savoir si un projet de recherche est soumis ou non à l'autorisation de la commission d'éthique (CE) compétente. Il définit notamment :

- a. la notion de *recherche* (= recherche méthodologique visant à obtenir des connaissances généralisables) ;
- b. la notion de *recherche sur les maladies* (= recherche sur les causes, la prévention, le diagnostic, le traitement et l'épidémiologie des troubles physiques et psychiques de la santé) ;
- c. la notion de *recherche sur la structure et le fonctionnement du corps humain* (= recherche fondamentale, en particulier dans les domaines de l'anatomie, de la physiologie et de la génétique du corps humain ainsi que la recherche non axée sur une maladie relative aux interventions sur le corps humain).

Si les conditions susmentionnées sont remplies et si le projet de recherche concerné s'inscrit dans le champ d'application de l'art. 2 LRH, alors le projet est soumis à l'autorisation de la commission d'éthique compétente (art. 45 LRH). Par souci d'exhaustivité, il faut signaler une particularité depuis l'entrée en vigueur, le 1^{er} janvier 2014, de la législation relative à la recherche sur l'être humain : conformément à l'art. 6, let. b, de l'ordonnance relative à la recherche sur l'être humain, tout projet pour lequel du matériel biologique est prélevé sur une personne ou pour lequel des données personnelles liées à sa santé sont collectées dans le but de réutiliser le matériel biologique ou les données liées à la santé à des fins de recherche est considéré comme un projet de recherche au sens juridique. En d'autres termes, le projet doit être considéré comme un projet de recherche au sens juridique, même s'il n'existe pas encore de problématique concrète dans ce cas particulier et à ce moment précis.

Les définitions juridiques de la LRH et des ordonnances qui s'y rapportent fixent le cadre réglementaire applicable à tous les acteurs participant à des projets de recherche dans le domaine médical. De par leur nature même, cependant, la loi et les ordonnances ne peuvent pas régler dans le détail une matière aussi complexe que la recherche sur l'être humain au point d'exclure tous les problèmes de délimitation. Les précisions qui suivent visent à favoriser une pratique uniforme et conforme au droit lorsqu'il s'agit de déterminer quels projets de recherche sont soumis ou non à l'autorisation d'une commission d'éthique.

1. Rapports d'expériences pratiques (annexe 1)

Les rapports d'expériences pratiques (REP) – aussi qualifiés d'études d'observation – sont souvent utilisés comme des instruments de marketing par les sociétés pharmaceutiques. Il n'y a rien à redire à cela, pour autant que ces études respectent le cadre juridique en

vigueur. Or, plusieurs années d'expérience montrent que les sociétés pharmaceutiques utilisent régulièrement de tels rapports pour s'épargner les investissements relativement coûteux en temps et en argent des études de phase IV (surveillance après la mise sur le marché, évaluation de l'intérêt thérapeutique ou des stratégies thérapeutiques). Pour mettre fin à la pratique des études de phase IV déguisées sous la forme de REP, les autorités de régulation ont rapidement mis en place des règles strictes pour la réalisation de ces rapports. On peut notamment mentionner les exigences formulées dans le Bulletin mensuel 3/2000 de l'Office intercantonal de contrôle des médicaments (OICM). Il y est expressément précisé que l'utilisation de médicaments ne doit pas être déterminée, ne serait-ce qu'en partie, par un protocole d'étude, mais exclusivement sur la base d'une décision thérapeutique du médecin, et que seules les données provenant des activités ordinaires de diagnostic et de traitement peuvent être intégrées dans le REP. La liste de contrôle ci-jointe complète, à la lumière de l'expérience acquise au cours des dernières années, le profil d'exigences des REP dressé dans le Bulletin mensuel 3/2000 de l'OICMCPI. Concrètement, toute comparaison entre fournisseurs de médicaments et tout monitoring ou audit du promoteur lui donnant accès aux documents originaux (dossiers médicaux, p. ex.) doit être exclu. Des questionnaires ne sont autorisés que dans la mesure où ils font partie intégrante du traitement médical conventionnel.

2. Essais thérapeutiques

On parle d'essai thérapeutique lorsque, face à une situation difficile dans laquelle les traitements établis – c'est-à-dire ceux dont l'efficacité a été scientifiquement prouvée – ne sont plus d'aucune aide, une procédure non établie est expérimentée dans le but d'obtenir une guérison ou du moins une amélioration de l'état de santé du patient. Contrairement à la recherche, dont le but premier est l'acquisition de connaissances généralisables, un essai thérapeutique donne la priorité à la relation individuelle entre le médecin et son patient, ainsi qu'à l'intérêt thérapeutique de ce dernier (voir « Essais thérapeutiques : faits et arguments », fiche d'information de l'Académie suisse des sciences médicales (ASSM) du 29 septembre 2010). Outre l'expression « essai thérapeutique », les termes « recherche thérapeutique » et « expérimentation sur l'être humain » sont également utilisés. L'ASSM a récemment soumis à consultation les directives « Distinction entre thérapie standard et thérapie expérimentale », dont la version définitive devrait être adoptée dans le courant du premier semestre 2014. L'ASSM suggère de remplacer les termes « essai thérapeutique », « expérimentation humaine » et « recherche thérapeutique » par celui de « thérapie expérimentale ». Dans la fiche d'information déjà citée, elle constate à juste titre : *« dès que des procédés non-établis sont appliqués de façon répétée (c'est-à-dire systématiquement), il convient d'observer toutes les conditions et consignes requises pour le déroulement d'un projet de recherche. »* La question centrale est néanmoins de savoir à partir de quand on peut ou on doit parler d'une application répétée et donc systématique. Avant l'entrée en vigueur de la LRH le 1^{er} janvier 2014, seule la recherche clinique avec des médicaments était réglée à l'échelle fédérale et donc soumise à l'autorisation d'une commission d'éthique. Cette situation a favorisé la tactique du « saucissonnage », qui est notamment très répandue pour l'expérimentation de nouveaux procédés chirurgicaux (même dans les cantons où la législation soumettait déjà, avant le 1^{er} janvier 2014, l'expérimentation systématique de

nouvelles techniques chirurgicales à l'autorisation d'une commission d'éthique). A un premier essai thérapeutique dont le déroulement est à première vue satisfaisant en succèdent un deuxième, puis un troisième, jusqu'à ce que les résultats (analysés de façon systématique) soient présentés lors d'un congrès scientifique. Ce qui n'était au départ qu'un essai thérapeutique est progressivement accepté comme le traitement standard sans que cette façon de faire n'ait jamais été qualifiée de recherche scientifique ni approuvée par la commission d'éthique compétente. Les directives de l'ASSM mentionnées précédemment, qui distinguent les thérapies expérimentales non seulement des thérapies standard, mais aussi de la recherche, sont précisément muettes sur ce point essentiel. Dans un souci de sécurité juridique, notamment du point de vue des attentes légitimes des chercheurs, il serait souhaitable de disposer le plus rapidement possible d'une réglementation juridiquement contraignante sur cette question. Le groupe de travail propose, à titre de valeur indicative, de considérer comme projet de recherche au sens de la LRH un essai thérapeutique fondé sur la répétition d'une même expérience à plus de cinq reprises.

3. Travaux de maturité, de bachelor et de master ; thèses de doctorat (annexe 2)

a. Travaux de maturité, de bachelor et de master

Le guide de la Faculté de médecine de l'Université de Zurich consacré à la préparation du travail de master précise : « Un travail de master ne doit pas contenir d'innovations scientifiques. Les étudiants doivent plutôt apprendre, sous la direction d'un enseignant et en utilisant un mode de pensée et de travail scientifique, à conduire de façon indépendante un projet et à en rédiger un rapport documenté. » Ce constat vaut *a fortiori* pour les travaux de bachelor et de maturité. Si ces travaux ne doivent pas apporter d'innovations scientifiques ou de connaissances généralisables, cela ne leur est pas pour autant interdit. En d'autres termes, les travaux de maturité, de bachelor et de master – bien qu'ils ne prétendent pas en principe contribuer à la recherche scientifique – peuvent néanmoins, dans certains cas, être qualifiés de projets de recherche soumis à l'autorisation d'une commission d'éthique.

b. Thèses de doctorat

La situation est différente en ce qui concerne les thèses de doctorat. Le message sur la loi fédérale relative à la recherche sur l'être humain précise à ce sujet : « Les travaux de qualification scientifique comme les travaux de master et les thèses ne peuvent être classés dans la catégorie recherche au sens du présent projet que si des connaissances généralisables, allant au-delà du développement individuel des connaissances, sont acquises en faveur de la communauté scientifique. » (FF 2009 7308). Ce constat est erroné en ce qui concerne les thèses, puisque l'auteur d'une thèse doit toujours apporter la preuve de sa capacité, « à *produire des connaissances nouvelles grâce à une activité de recherche indépendante dans le domaine des sciences humaines ou naturelles* » (§ 3 du règlement de doctorat de la Faculté de médecine de l'Université de

Zurich). Les thèses de doctorat doivent donc en règle générale être qualifiées de projets de recherche soumis à l'autorisation d'une commission d'éthique, pour autant qu'elles entrent dans le champ d'application de l'art. 2 LRH.

4. Projets d'assurance-qualité (annexe 3)

La Commission fédérale d'experts du secret professionnel en matière de recherche médicale n'a cessé, de sa création jusqu'à sa dissolution le 31 décembre 2013, de défendre l'idée selon laquelle les projets d'assurance-qualité (aussi qualifiés d'études de contrôle de la qualité) devraient sans exception être considérés comme relevant de la recherche. La recherche fait toutefois l'objet d'une définition plus restrictive dans la LRH, de sorte que certains projets d'assurance-qualité ne sauraient compter comme de la recherche au sens de la LRH. On peut mentionner, à titre d'exemple, la collecte statistique systématique et la vérification du comportement du personnel hospitalier en matière d'hygiène. L'essentiel est toutefois l'existence d'un chevauchement entre de nombreux projets d'assurance-qualité et des projets de recherche proprement dits, raison pour laquelle il s'avère extrêmement difficile de définir des critères de classification permettant d'attribuer sans ambiguïté les projets à l'une ou à l'autre de ces deux catégories. La liste de contrôle ci-jointe se veut avant tout une liste de critères ou une aide à la décision à l'intention des commissions d'éthique.

Le constat que les projets d'assurance-qualité portent en priorité sur les *fournisseurs de prestations*, c'est-à-dire sur les hôpitaux, tandis que les projets de recherche s'intéressent principalement aux *bénéficiaires de prestations*, c'est-à-dire aux patients et aux sujets d'expérience, peut également se révéler être un principe de démarcation utile. Etant donné les liens toujours plus étroits entre certains aspects du contrôle de la qualité et certains aspects de la recherche, il faudrait, dans le doute, toujours privilégier l'hypothèse que l'on a affaire à un projet de recherche soumis à l'autorisation d'une commission d'éthique.

Zurich, décembre 2013

Membres du groupe de travail n° 19 :

Niklaus Herzog (Kantonale Ethikkommission Zürich), direction ; Gabriela Senti (Clinical Trials Center - UniversitätsSpital Zürich) ; Eva Brombacher (Clinical Trials Center - UniversitätsSpital Zürich) ; Christian Seiler (Inselspital Bern) ; Janine Dünner (Zurich)

Annexe 1 : Rapports d'expériences pratiques (REP)

- Les données à inclure dans un REP sont exclusivement des données collectées dans le cadre de la pratique médicale quotidienne et de traitements conventionnels.
- Rien ne vient interférer avec le déroulement ordinaire du traitement ; en d'autres termes, aucune procédure supplémentaire de diagnostic ou de surveillance n'est appliquée. L'utilisation de questionnaires n'est autorisée que si elle fait partie intégrante du traitement médical conventionnel.
- L'utilisation du médicament et les intervalles entre les visites ne sont ni totalement ni partiellement déterminés par un protocole d'étude, mais uniquement sur la base de la décision du médecin dans le cadre d'un traitement conventionnel. Le patient reçoit la médication ou le dosage qui lui est adapté et qui correspond à la décision thérapeutique prise par le médecin en toute indépendance.
- Le médicament est utilisé conformément à l'information sur le produit destinée aux professionnels telle qu'elle a été approuvée (indication, finalité, dosage, etc.).
- Il n'est pas possible de parler d'un traitement conventionnel si le médecin ne dispose pas encore, lors de l'utilisation d'un médicament nouvellement autorisé, d'une expérience suffisante. La réalisation d'un REP n'est pas autorisée dans ce cas.
- Aucune comparaison n'est faite entre des médicaments de différents fournisseurs. Le REP ne doit pas conduire le médecin à présenter des données ou des résultats comparatifs, ni en général ni pour une indication particulière.
- Les données ne peuvent être recueillies que sous une forme anonymisée ou codée (pour la définition juridique de ces deux notions, voir l'art. 3 LRH).
- Le promoteur (la société pharmaceutique, p. ex.) n'est pas autorisé à procéder à un monitoring ou à un audit lui donnant accès aux documents originaux (dossiers médicaux, p. ex.).
- Aucun frais supplémentaire ne peut être facturé au patient ou à l'assureur-maladie.
- Si des échantillons gratuits sont remis, l'art. 32 de la loi sur les produits thérapeutiques et les art. 2 et 10 de l'ordonnance sur la publicité pour les médicaments doivent être respectés (voir www.admin.ch).
- Le REP (formulaire d'enquête et autres documents) est dépourvu de tout élément à caractère publicitaire en faveur du médicament.

Annexe 2 : Différences entre travaux de maturité, de bachelor et de master et projets de recherche soumis à l'autorisation d'une CE (y c. thèses de doctorat)

	Travaux de maturité, de bachelor et de master	Recherche (y c. thèses de doctorat)
Objectif	Démontrer la maîtrise indépendante d'un mode de pensée et de travail scientifique	Démontrer la capacité à produire des connaissances généralisables grâce à une activité de recherche indépendante
Durée	En général, quelques semaines ou quelques mois	En général, une ou plusieurs années
Publication	La publication est exceptionnelle, lorsque le travail produit des connaissances scientifiques, ce qui n'est pas obligatoire pour un travail de ce type	Dans la mesure du possible dans une revue scientifique reconnue ; la publication est obligatoire pour les thèses
Bases juridiques	Règlement de reconnaissance de la maturité, lois sur les universités et règlements d'examen qui s'y rapportent	Loi relative à la recherche sur l'être humain et les ordonnances qui s'y rapportent ; lois sur les universités, règlements de doctorat
Risques pour les participants à l'étude	En général, risque faible ou nul	Risque faible ou élevé selon le type d'hypothèse ou de problématique scientifique
<p>* Si une évaluation lui est demandée pour des raisons institutionnelles ou dans la perspective d'une publication, la commission d'éthique peut délivrer une déclaration de non-objection. Cette déclaration ne correspond ni à une décision ni à une autorisation et ne comprend pas d'examen scientifique complet. Base légale : art. 51, al. 2, LRH : « Elles (les commissions d'éthique) peuvent conseiller les chercheurs sur les questions éthiques notamment et prendre position, à leur demande, sur des projets non soumis à la présente loi, notamment les projets réalisés à l'étranger. »</p>		

Annexe 3 : Différences entre projets d'assurance-qualité et recherche

	Projets d'assurance-qualité	Recherche
Objectif	<ul style="list-style-type: none"> Examen des processus d'exploitation à des fins d'optimisation et pour en accroître l'efficacité L'amélioration doit profiter directement et principalement à l'institution Mise en œuvre la plus rapide possible des résultats du projet En général lié à un objet (l'hôpital, p. ex.) 	<ul style="list-style-type: none"> Recherche méthodologique visant à obtenir des connaissances généralisables sur des maladies et sur la structure et le fonctionnement du corps humain Gain espéré de connaissances : indépendant de tout objet
Lancement	Par l'institution en tant que telle	Par des personnes à l'intérieur de l'institution (chercheurs) ou par des promoteurs extérieurs à l'institution (entreprises)
Objet de l'étude	Fournisseurs de prestations (hôpitaux, p. ex.)	Bénéficiaires de prestations (patients / sujets d'expérience)
Déroulement	L'adaptation continue du protocole est prévue dès le début du projet	Déterminé par le protocole ou le plan du projet. Les adaptations ne sont pas prévues <i>a priori</i> et ne sont autorisées qu'en cas de déroulement inattendu
Portée du consentement de la personne impliquée dans le projet	En général, consentement uniquement à l'utilisation de données	En général, consentement à l'implication complète de la personne dans le projet de recherche (y compris l'utilisation des données)
Risque pour les participants	Pas de risque ou pas plus élevé que d'ordinaire	De minimal à élevé selon le projet
Participation	Les participants sont souvent tenus de participer pour des raisons morales (vaccination du personnel de l'hôpital, p. ex.) ou juridiques (contrôle de l'hygiène, p. ex.)	Le projet présuppose toujours la nature volontaire de la participation
Publication	Normalement pas prévue ; les	Dans la mesure du possible dans

	résultats peuvent néanmoins présenter un intérêt médical ou public tel qu'une publication sera recherchée <i>ex post</i>	une revue spécialisée reconnue
Exemples	<ul style="list-style-type: none"> • Nombre de patients avec un diagnostic donné / recensement de certains diagnostics à une date donnée • Recensement du nombre de nouveaux cas, p. ex. infection des plaies après une opération donnée • Recensement des complications • Durée jusqu'à la révision en cas d'implant 	<ul style="list-style-type: none"> • Analyse / comparaison de l'efficacité de certaines méthodes (rétrospective ou prospective) • Analyse des nouveaux cas, p. ex. infection des plaies après une opération donnée • Enquête sur la qualité de vie des patients pendant la thérapie • Sécurité d'un implant • Analyse des complications
Droit applicable	Législation sur la protection des données, loi sur l'assurance-maladie	Loi relative à la recherche sur l'être humain ; loi sur les produits thérapeutiques et les ordonnances d'exécution qui s'y rapportent
Autorisation d'une CE	Non, mais cela n'exclut pas un examen externe des projets ; un certificat de non-opposition est possible dans la perspective d'une publication	Oui, dans la mesure où le projet s'inscrit dans le champ d'application de l'art. 2 de la loi relative à la recherche sur l'être humain