

**Rapport sur la prise en charge sanitaire
et les recherches biomédicales
dans les services ayant une activité d'oncologie pédiatrique
en région parisienne**

présenté par

Mme Anne Amson et M. le docteur Sylvain Picard

Membres de l'Inspection générale des affaires sociales

*Rapport n°2001-146
Février 2002*

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	3
Premier chapitre : La prise en charge sanitaire des enfants cancéreux.....	4
1.1..... Les dysfonctionnements signalés en matière de prise en charge sanitaire....	4
1.2..... Organisation de l'oncologie pédiatrique en Ile-de-France....	5
1.3L'unité fonctionnelle d'oncologie médicale de l'adolescent et du jeune adulte de l'hôpital Avicenne	7
Deuxième chapitre : Conformité à la loi Huriet des conditions d'inclusion d'enfants atteints du cancer	9
2.1..... Les dysfonctionnements signalés en matière d'application de la loi Huriet...	9
2.2..... Le cadre général du contrôle.	10
2.2.1..... Principales dispositions législatives.	10
2.2.2..... Eléments de contexte du contrôle.	11
2.2.2.1..... Essais cliniques en cours.	11
2.2.2.2..... Caractéristiques des protocoles de recherche OS94 et EW97.	13
2.3..... Les résultats du contrôle.	14
2.3.1..... Résultats, par site investigué.	14
2.3.2..... Principales conclusions sur l'application de la loi Huriet.	15
2.3.2.1..... L'organisation des services.	15
2.3.2.2..... L'information et le consentement du patient.	16
2.3.2.3..... Déroulement et sortie du protocole d'essai pour un patient.	17
Troisième chapitre : Conditions de création de la société IgR&D	18
CONCLUSION	19
Annexes :	
Annexe n°1 : lettre de mission	
Annexe n°2 : personnes rencontrées	
Annexes n°3 à 8 : rapports de site définitifs, incluant la réponse des organismes et les observations en retour de la mission (hôpitaux Trousseau, Necker et Avicenne de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Institut Gustave Roussy, Institut Curie, CCPPRB de Bicêtre)	
Annexes n°9 et 10 : notes d'information et formulaires de consentement attachés aux recherches OS94 et EW97	

INTRODUCTION

Madame la Défenseure des enfants ayant été saisie de réclamations de parents d'enfants atteints d'un cancer, les directeurs de cabinet de madame la ministre de l'emploi et de la solidarité et de monsieur le ministre délégué à la santé ont conjointement demandé à l'IGAS de diligenter une mission sur les modalités de prise en charge sanitaire et les conditions d'inclusion dans des essais cliniques d'enfants souffrant du cancer, par lettre du 9 juillet 2001 (annexe n°1).

Les dysfonctionnements signalés portaient sur les conditions d'accueil des patients et les difficultés rencontrées par certaines familles en matière, notamment, d'information lors de l'inclusion de leur enfant dans des protocoles d'essais thérapeutiques. La lettre de demande d'inspection précisait les sites devant faire l'objet d'investigations : l'Institut Gustave Roussy (IGR), l'Institut Curie et trois établissements de l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris (Necker, Armand Trousseau, Avicenne). Par ailleurs, certaines pratiques de l'Institut Gustave Roussy et, en particulier, les liens susceptibles d'exister entre certaines équipes de chercheurs et l'industrie pharmaceutique étaient mises en cause au travers de la constitution en juillet 2000 d'une société anonyme, IgR&D.

La mission s'est attachée à analyser les conditions de prise en charge sanitaire des enfants souffrant de tumeurs solides en région parisienne (premier chapitre), et à étudier sur les cinq sites désignés les conditions de réalisation des protocoles d'essais thérapeutiques et leur conformité aux prescriptions de la loi du 20 décembre 1988 modifiée, dite loi Huriet-Sérusclat ou loi Huriet (deuxième chapitre). Cette partie de la mission s'est déroulée, s'agissant des investigations auprès de l'Institut Curie, de l'IGR et du Comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB) de Bicêtre, conjointement avec des inspecteurs de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), qui avaient été saisis de leur côté d'une mission d'inspection concernant les mêmes protocoles que ceux ayant fait l'objet d'un signalement à la Défenseure des enfants. Enfin, la mission a examiné les conditions de création de la société IgR&D (troisième chapitre).

Pour établir ses constats, la mission s'est entretenue avec plusieurs catégories de personnes et organismes : associations représentant des parents d'enfants malades, services de la Défenseure des enfants, représentants du ministère de la santé, AFSSAPS, directeurs d'hôpitaux et équipes contribuant aux fonctions de promoteur ou d'investigateur (annexe n°2). Pour pallier le caractère subjectif de ces entretiens, la mission a examiné différents documents administratifs détenus par l'AFSSAPS, le CCPPRB de Bicêtre, les sites hospitaliers investigués et consulté des dossiers médicaux de patients inclus -ou non- dans des protocoles.

Des "comptes rendus d'inspection", de nature contradictoire, ont été établis pour chaque site investigué (annexes n°3 à 8). Le présent rapport est un rapport de synthèse des constats opérés et formule quelques recommandations.

Premier chapitre : La prise en charge sanitaire des enfants cancéreux

1.1 Les dysfonctionnements signalés en matière de prise en charge sanitaire

La mission d'inspection s'est attachée à recueillir dans les établissements ayant fait l'objet de sa visite les documents permettant de matérialiser les éventuelles plaintes des malades ou de leur famille concernant les conditions de leur hospitalisation.

Il apparaît que les systèmes de recueil mis en place par les établissements sont différents et que, de ce fait, les comparaisons et compilations sont délicates. Aucun argument ne permet, pour autant, d'établir qu'il existe un mécontentement généralisé concernant la prise en charge des enfants souffrant de cancer en Ile-de-France. La comparaison du nombre annuel de nouveaux cas traités ou en cours de prise en charge et des plaintes dont la mission a pu avoir connaissance ne plaide pas en faveur d'un sentiment d'insatisfaction clairement exprimé. En outre, les motifs de plaintes sont d'une gravité très variable.

Pour l'essentiel il apparaît que les critiques les plus sévères émanent de l'association AMETIST¹ et de parents qui en sont membres ou proches.

Cette association attire régulièrement l'attention des pouvoirs publics (ministère chargé de la santé, Défenseure des enfants, parlementaires...) sur l'insuffisance du nombre de services prenant en charge les enfants souffrant de tumeurs solides en Ile-de-France, conséquence, selon eux, de " la fermeture de ces services les uns après les autres " .

Ces familles voient dans cette évolution la volonté de quelques établissements, au premier rang desquels figure l'Institut Gustave Roussy, d'établir " un monopole dans le secteur d'oncologie pédiatrique " afin " de se voir reconnaître comme seule institution habilitée à instituer les protocoles thérapeutiques sur l'ensemble du territoire français " .

A cet égard, l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) est accusée de s'être désengagée de la prise en charge des enfants souffrant de tumeurs solides et de se contenter de les diriger systématiquement vers l'Institut Gustave Roussy ou l'Institut Curie.

Cette association porte un intérêt particulier à l'unité fonctionnelle d'oncologie médicale de l'adolescent et du jeune adulte de l'hôpital Avicenne dont le dimensionnement actuel lui paraît à l'origine de difficultés dans la programmation des hospitalisations et de durées d'attente pour recevoir des chimiothérapies " allant de plusieurs heures à quelques jours ". Une extension des capacités de l'unité est, de ce fait, réclamée avec insistance, de même que son individualisation en qualité de service. Il faut noter, en outre, que certains documents émanant de l'association AMETIST intitulent l'unité d'Avicenne " unité d'oncologie pédiatrique " et que, dans cette logique, est dénoncée avec vigueur " l'âge d'admission des patients limitée à quinze ans alors que la majorité des enfants hospitalisés a moins de quinze ans " .

¹ Assistance aux Malades en Traitement Intensif en Spécialité Tumorale.

1.2 Organisation de l'oncologie pédiatrique en Ile-de-France

Les tumeurs cancéreuses solides chez les enfants restent une éventualité rare et, en fonction de la définition plus ou moins restrictive donnée à ce vocable, peuvent être estimés à moins de 1200 nouveaux cas par an en France.

Il existe de nombreuses structures en province - centres de lutte contre le cancer ou CHU - présentant les caractéristiques pour prendre en charge les enfants selon les modalités définies par des protocoles de soins.

L'évolution perceptible depuis quelques décennies va dans le sens d'un traitement mis en œuvre au plus près du domicile du malade. Seules les formes les plus rares ou celles dont le pronostic justifie une intensification du traitement peuvent conduire à une prise en charge en région Ile-de-France pour les malades originaires de province.

Les enfants atteints de tumeurs solides pris en charge en région parisienne, qu'ils soient originaires de la région Ile-de-France ou de province, voire de l'étranger, le sont, pour l'essentiel, sur quatre sites :

- l'Institut Gustave Roussy, qui a le statut juridique de centre de lutte contre le cancer, participant au service public hospitalier, et situé à Villejuif (94),

- l'Institut Curie, fondation reconnue d'utilité publique, située à Paris (75),

- le service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique de l'hôpital Armand Trousseau (établissement de l'AP-HP), à Paris (75),

- l'unité fonctionnelle d'oncologie médicale de l'adolescent et du jeune adulte de l'hôpital Avicenne (également établissement de l'AP-HP), à Bobigny (93).

L'hôpital Necker-Enfants Malades ne prend, sauf exception, des enfants porteurs de tumeurs solides en charge que dans le cadre de l'étape diagnostique ou chirurgicale de leur traitement.

Des quatre sites cités ci-dessus, l'Institut Gustave Roussy est le plus important avec un recrutement de plus de 300 nouveaux malades atteints d'affections malignes par an.

L'Institut Curie a accueilli en moyenne 181 patients par an sur la période 1999-2000 (patients de 0 à 15 ans).

Le service de l'hôpital Trousseau recrute une centaine de nouveaux malades par an mais 70% des malades sont atteints d'une leucémie ou d'un lymphome, de sorte que les tumeurs solides concernent seulement une trentaine de malades.

L'unité fonctionnelle d'oncologie médicale de l'adolescent et du jeune adulte de l'hôpital Avicenne recrute une quarantaine de nouveaux patients chaque année dont une trentaine de moins de quinze ans. Il est à noter qu'une partie des patients a fréquenté plusieurs structures au cours de la même année et est donc susceptible d'être comptabilisée plusieurs fois dans la rubrique des nouveaux malades.

La réalité de ces recrutements est un peu plus complexe dans la mesure où les quatre services ou unités dont il est question se sont parfois spécialisés dans la prise en charge de certains types de tumeurs solides.

En outre, les modes de comptabilisation du "recrutement" sur les quatre sites sont sensiblement différents.

Il apparaît néanmoins que les taux d'occupation constatés à l'Institut Gustave Roussy, à l'Institut Curie et dans le service de l'hôpital Trousseau sont dans les limites admissibles. Ces trois sites seraient même en mesure d'accroître quelque peu leur activité. Ce constat s'impose aussi bien pour l'hospitalisation complète que pour les

places d'hôpital de jour. Il faut rappeler que ces trois sites représentent, au total, un potentiel d'hospitalisation complète de 93 lits et un potentiel d'hôpital de jour de 21 places.

Seule, l'unité fonctionnelle de 7 lits et 2 places d'hôpital de jour de l'hôpital Avicenne connaît une situation tendue sur le plan de son taux d'occupation. Il faut noter, de surcroît, que cette unité ne consacre qu'une partie de sa capacité à des patients de moins de quinze ans.

Globalement, il n'existe donc pas en Ile-de-France d'insuffisance des capacités d'hospitalisation des enfants atteints de tumeurs solides.

Pour cette raison, la mission ne peut préconiser ni la création de service supplémentaire ni l'extension d'une ou de plusieurs structures existantes en région parisienne.

Cette position découle de l'analyse de l'utilisation des capacités existantes. Elle est, par ailleurs, renforcée par l'utilité, souvent exprimée par les professionnels concernés, de ne pas multiplier, en région parisienne, des centres traitant de pathologies dont il faut rappeler le nombre extrêmement limité dans les tranches d'âge concernées.

En conséquence, la mission estime que les éléments qu'elle a recueillis plaident en faveur du maintien des capacités existantes sur les quatre sites concernés (Institut Curie, Institut G .Roussy, Hôpital Trousseau, Hôpital Avicenne) ; l'unité fonctionnelle d'oncologie médicale de l'adolescent et du jeune adulte de l'hôpital Avicenne devant prendre en charge la population de patients pour laquelle elle a été créée en 1998.

1.3 L'unité fonctionnelle d'oncologie médicale de l'adolescent et du jeune adulte de l'hôpital Avicenne

La mission d'inspection générale n'a pas procédé à l'analyse et à l'évaluation de la spécificité, si elle existe, des méthodes thérapeutiques mises en œuvre dans cette unité. Une polémique oppose le médecin responsable de l'unité et la communauté des pédiatres oncologues à la suite de la parution sur internet des résultats thérapeutiques qu'elle prétend obtenir dans certaines affections. Cette polémique semble être le résultat d'une comparaison contestable opérée entre des études réalisées selon des méthodologies et des degrés de rigueur scientifiques variables. La publication de ces résultats soulève le problème de l'utilisation d'un site internet de l'AP-HP pour diffuser des informations dont l'institution ne s'est pas donné les moyens de valider le contenu scientifique. L'AP-HP a au demeurant suspendu ce site en octobre 2001.

S'agissant des modalités de fonctionnement de l'unité fonctionnelle, la mission a procédé à un certain nombre de constats dont la réalité est éloignée des dispositions du code de la santé publique concernant les établissements publics de santé.

En premier lieu, il doit être rappelé que les instances décisionnelles d'un établissement public de santé définissent son projet médical dans le cadre d'un projet d'établissement après avis des instances consultatives. Ces projets doivent respecter les contraintes de la carte sanitaire et s'inscrire dans les perspectives d'évolution définies par le Schéma Régional d'Organisation Sanitaire (SROS). Leur approbation par les autorités de tutelle les rend exécutoires.

La situation de l'hôpital Avicenne est, à cet égard, singulière puisque l'unité fonctionnelle d'oncologie médicale de l'adolescent et du jeune adulte fonctionne dans des conditions irrégulières par rapport à la décision prise par les instances et autorités compétentes en 1998 : l'intitulé de l'unité tel qu'il apparaît sur les documents à en-tête qui y sont utilisés a été modifié ; sa capacité en lits et places a été revue à la hausse en dehors de toute procédure réglementaire ; la population accueillie ne correspond pas au projet initial.

Cette situation génère une inadéquation de la surface des locaux de l'unité avec le nombre de patients qui y sont accueillis.

L'article L. 6146-5 du code de la santé publique définit la fonction de chef de service et le mode de désignation des praticiens l'exerçant. "Le chef de service assure la conduite générale du service... et organise son fonctionnement technique...". La mission ne peut que constater que cette fonction n'a pas été exercée conformément aux textes au sein de l'unité fonctionnelle depuis sa création. La situation est, d'ailleurs, encore plus nette depuis le 4 juillet 2001, date du courrier du chef de service informant le directeur général de l'AP-HP de sa volonté de ne plus assurer la responsabilité de cette unité.

La présence d'enfants, dont certains sont en bas âge, dans un service qui n'a pas été conçu à cet effet et qui est situé dans un hôpital d'adultes ne peut perdurer, pour des raisons de sécurité et de qualité des soins. Certains actes de soins pratiqués sur des enfants nécessitent une pratique et un environnement technique qui ne peuvent exister dans un hôpital d'adultes. La mission rappelle, à cet égard, que certains chefs de service de l'hôpital Avicenne ont, oralement et par écrit, exprimé leurs craintes à ce sujet en 1998 lors de la procédure de création de l'unité. Ils avaient ensuite émis collectivement un avis favorable à la création de cette unité sous des réserves précises (en particulier le caractère exceptionnel et soumis à une procédure de l'admission d'enfants de moins de quinze ans) dont il faut constater aujourd'hui qu'elles n'ont pas été respectées.

Enfin, la mission d'inspection constate que l'effectif médical de l'unité fonctionnelle d'oncologie médicale de l'adolescent et du jeune adulte n'est constitué que d'un seul praticien hospitalier titulaire qui en assure la responsabilité, d'un praticien adjoint contractuel, de quatre attachés associés, d'un attaché spécialiste et d'un

faisant fonction d'interne. Cet effectif qualitativement et quantitativement insuffisant, reflet de l'isolement voire de la marginalisation, du praticien concerné au sein de la communauté d'oncologie pédiatrique française, constitue un risque en matière de garantie de continuité des soins.

Ces constats amènent la mission à préconiser :

- la redéfinition du dimensionnement et des activités de cette unité au niveau des instances consultatives et décisionnelles compétentes de l'AP-HP dans le respect des procédures réglementaires prévues à cet effet par le code de la santé publique. La mission rappelle à cet égard qu'aucun argument ne plaide actuellement pour la prise en charge d'enfants en bas âge sur le site d'Avicenne et que l'isolement sur ce site d'une activité pédiatrique comporte des dangers.

- la réintégration de cette unité fonctionnelle dans le cadre d'un service à l'hôpital Avicenne ou, si cette option apparaît inapplicable, sur un autre site de l'AP-HP dont le chef de service assume réellement sa fonction. L'article L. 6146-1 du code de la santé publique précise que " Les services sont constitués d'unités fonctionnelles de même discipline ".

Deuxième chapitre : Conformité à la loi Huriet des conditions d'inclusion d'enfants atteints du cancer

2.1 Les dysfonctionnements signalés en matière d'application de la loi Huriet

La mission n'a pas recueilli de plaintes émanant de malades ou de leur famille concernant les modalités d'application de la loi Huriet-Sérusclat dans les établissements visités, hormis les critiques portées à sa connaissance émanant de l'association AMETIST et de parents qui en sont membres ou proches.

Deux courriers adressés, l'un au ministre de la santé, l'autre à un membre de son cabinet, en mars et août 2001, résument les principaux reproches formulés aux équipes médicales à cet égard, en citant deux protocoles particuliers à titre d'exemple, OS 94 et EW97 :

- **insuffisance de l'information** donnée au malade et à sa famille concernant l'inclusion dans un essai thérapeutique randomisé :

- les documents remis aux familles sont “ présentés comme simple formalité d'admission ”,
- protocole thérapeutique (nombre de cures, produits injectés, nombre de malades inclus, début et fin de l'inclusion des malades...) non remis aux parents,
- notion de tirage au sort pour le choix thérapeutique non mentionné explicitement,
- non présentation des résultats des essais et surtout non présentation des résultats des “ traitements standard”,
- avis du CCPPRB non remis,
- attestation d'assurance non remise.

- **absence de mention de l'accord du mineur** qui doit être recherché dès lors qu'il est apte à exprimer sa volonté

- **nécessité d'obtenir l'accord de la Société Française d'Oncologie Pédiatrique** pour modifier ou arrêter le traitement ne permettant pas aux équipes soignantes de réagir et d'adapter les soins aux enfants.

Les principales critiques formulées portent donc sur une insuffisante rigueur dans l'application de la loi Huriet-Sérusclat qui, selon certains parents, aurait pour conséquence de les amener à donner un accord pour inclure leur enfant dans un essai sans disposer des informations minimales indispensables. Cette situation conduirait à écarter ces enfants du bénéfice de “ traitements standard ” ayant fait la preuve de leur efficacité avec “ des taux de réussite supérieurs à ceux des protocoles randomisés utilisés ”. De surcroît, ces “ traitements standard ” sont perçus par ces parents comme “ individualisés ” et basés sur la personnalisation des traitements selon la réaction des malades et celle des tumeurs dont ils sont atteints. A l'inverse, l'inclusion dans un protocole d'essai thérapeutique est perçue comme une démarche qui a pour conséquence de soumettre l'enfant à un traitement préconçu à des fins de recherche et relativement figé ne permettant pas “ aux équipes soignantes de réagir et d'adapter leurs soins ”. Ce dernier inconvénient se trouverait aggravé par les difficultés rencontrées pour sortir un malade d'un protocole lorsqu'il y a été inclus.

Enfin, certains parents (courrier adressé au ministre de la santé par trois personnes le 16 mars 2001) établissent un lien de causalité entre l'utilisation de ces protocoles randomisés de façon générale dans les hôpitaux publics et des intérêts privés (rémunération des équipes médicales, alimentation de caisses noires dans les hôpitaux, retombées financières pour la société anonyme IgR&D...).

2.2 Le cadre général du contrôle

2.2.1 Principales dispositions législatives

Les protocoles d'essais thérapeutiques ayant fait l'objet du contrôle ont été considérés par les promoteurs comme répondant à la définition des recherches biomédicales figurant à l'article L. 1121-1 du code de la santé publique.

Il s'agit, en effet, d'essais ou d'expérimentations organisés et pratiqués sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales.

Compte tenu de la situation des patients admis dans ces protocoles d'essais qui vont recevoir des traitements dont on attend un effet sur leur pathologie, ces recherches biomédicales sont classées dans les recherches avec bénéfice individuel direct.

Ces protocoles d'essais doivent donc être organisés dans le respect de la loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 modifiée dite loi Huriet-Sérusclat, codifiée dans le code de la santé publique sous les articles L.1121-1 à L. 1126-7.

Les principes généraux définis par les dispositions législatives s'appliquant à ce type d'essais font l'objet de l'article L.1121 du code de la santé publique :

- la recherche doit se fonder sur le dernier état des connaissances scientifiques et sur une expérimentation clinique suffisante ;
- le risque prévisible encouru par les personnes qui se prêtent à la recherche ne doit pas être hors de proportion avec le bénéfice escompté pour ces personnes ;
- les recherches ne peuvent être effectuées que sous la direction et la surveillance d'un médecin justifiant d'une expérience appropriée et dans des conditions matérielles et techniques adaptées à l'essai ;
- les mineurs ne peuvent être sollicités pour une recherche biomédicale que si l'on peut en attendre un bénéfice individuel direct pour leur santé.

L'article L.1122-1 du code de la santé publique traite du **consentement de la personne** soumise à une recherche biomédicale :

“ Préalablement à la réalisation d'une recherche biomédicale sur une personne, le consentement libre, éclairé et exprès de celle-ci doit être recueilli après que l'investigateur, ou un médecin qui le représente, lui a fait connaître :

- l'objectif de la recherche, la méthodologie et la durée de la recherche ;
- les bénéfices attendus, les contraintes et les risques prévisibles, y compris en cas d'arrêt de la recherche avant son terme ;
- l'avis du comité mentionné à l'article L.1123-6 du présent code (...).

Il informe la personne dont le consentement est sollicité de son droit de refuser de participer à une recherche ou de retirer son consentement à tout moment sans encourir aucune responsabilité (...).

A titre exceptionnel, lorsque dans l'intérêt d'une personne malade le diagnostic de sa maladie n'a pu lui être révélé, l'investigateur peut, dans le respect de sa confiance, réserver certaines informations liées à ce diagnostic. Dans ce cas, le protocole de la recherche doit mentionner cette éventualité.

Les informations communiquées sont résumées dans un document écrit remis à la personne dont le consentement est sollicité. ”

L'article L.1122-2 du code de la santé publique traite du cas **des mineurs** ou des majeurs protégés par la loi :
“ Le consentement du mineur ou du majeur protégé par la loi doit également être recherché lorsqu'il est apte à exprimer sa volonté. Il ne peut être passé outre à son refus ou à la révocation de son consentement. ”

L'article L.1123, alinea 1 à 11 traite **des comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche**

biomédicale (CCPPRB).

“ Avant de réaliser une recherche biomédicale sur l'être humain, tout investigateur est tenu d'en soumettre le projet à l'avis de l'un des comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale compétents pour la région où l'investigateur exerce son activité. Il ne peut solliciter qu'un seul avis par projet de recherche. ”

Les comités, dont les membres sont nommés par le représentant de l'Etat dans la région où ils ont leur siège, sont agréés par le ministre chargé de la santé.

La composition des comités conçue de manière à en garantir l'indépendance et la diversité des compétences dans le domaine biomédical et à l'égard des questions éthiques, sociales, psychologiques et juridiques, est fixée à douze membres.

Ces membres sont tenus de garder secrètes les informations dont ils peuvent avoir connaissance. Ils ne peuvent valablement participer à une délibération s'ils ne sont pas indépendants du promoteur et de l'investigateur de la recherche examinée.

“ Le comité rend son avis sur les conditions de validité de la recherche au regard de la protection des personnes, notamment la protection des participants, leur information avant et pendant la durée de la recherche et les modalités de recueil de leur consentement, les indemnités éventuellement dues, la pertinence générale du projet et l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre ainsi que la qualification du ou des investigateurs. Dans un délai de cinq semaines, il fait connaître par écrit son avis à l'investigateur. Il communique à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé pour les produits mentionnés à l'article L.5311-1 ou au ministre chargé de la santé dans les autres cas tout avis défavorable donné à un projet de recherche. ”

La loi est complétée par des dispositions réglementaires codifiées aux articles R.2001 à R.2053 du code de la santé publique.

2.2.2 Eléments de contexte du contrôle

2.2.2.1 Essais cliniques en cours

- De nombreux essais, couvrant un champ varié de pathologies

Le nombre d'essais cliniques en oncologie pédiatrique auxquels participe chaque site varie de quelques unités en fonction de la date du recensement. En outre, une comparaison chiffrée entre centres est difficile en raison de modes de comptabilisation différents selon les centres : l'IGR recense dans plusieurs rubriques des essais et études relatifs à des indications différentes mais ayant la même référence, alors que les autres centres les comptent une seule fois (par exemple EuroEwing99, FAB LMB96, CPT V241). En ordre de grandeur, courant 2001, le département de pédiatrie de l'Institut Curie a participé à une trentaine d'essais, celui de l'IGR à une dizaine d'essais et quelques études (chiffres au 31/12/2000), le service hématologie-oncologie de l'hôpital Trousseau à plus d'une quinzaine d'essais thérapeutiques, dont un peu plus de la moitié concernaient des leucémies et lymphomes.

Les essais sont donc assez nombreux, ce qui s'explique par la variété du type de tumeurs pouvant affecter les enfants. Ceci conduit à ce qu'un même médecin puisse être investigateur dans le cadre d'une dizaine d'essais différents. Il peut être toutefois observé que, pour certaines pathologies, les critères d'inclusion sont restrictifs, les essais ne concernant par exemple que les patients en rechute ou réfractaires au traitement standard. Ainsi, en pédiatrie, le nombre d'inclusions à l'IGR pour des essais mis en place depuis plusieurs années, comparé au flux total de patients de l'IGR, indique que la plupart des patients ne sont pas inclus dans un essai.

- Une faible participation des industriels

Les essais pour lesquels des firmes pharmaceutiques se sont portées promoteur sont rares :

- Aventis (ancien Rhône-Poulenc Rorer) : 1 fois, pour un essai de phase II concernant les

rhabdomyosarcomes, neuroblastomes et tumeurs du cerveau (essai auquel l'IGR, l'institut Curie et l'hôpital Trousseau participent en tant que centres investigateurs) ;

- Janssen-Cilag : 3 fois, pour des essais dans lesquels l'Institut Curie est investigateur ;
- Sanofi-Synthélabo : 1 fois, pour un essai à l'hôpital Trousseau.

Sans se porter promoteur, un laboratoire peut parfois coopérer à un essai : ainsi, dans le cadre de l'essai " CISTEM " dont l'IGR s'est porté promoteur, le laboratoire Schering-Plough apporte une subvention financière. Dans le cas de l'étude conjointe UKCCSG-NAF/SFOP, les centres investigateurs bénéficient d'une remise du médicament spécifique par le laboratoire Nextar-Gilead et d'un cofinancement de la société savante UKCCSG (United Kingdom children cancer study group) pour la prise en charge des prélèvements spécifiques à l'étude et le remplissage des cahiers d'observation. Le laboratoire Beecham fournit le médicament Topotecan dans l'essai RT-TPT-01.

L'analyse des essais confirme donc la faible implication, en pédiatrie, des laboratoires pharmaceutiques. Plusieurs explications à cette situation peuvent être avancées, en particulier le fait que les cancers des enfants, en raison de leur faible incidence et de leur diversité, sont traités comme des maladies " orphelines ", que les taux de guérison des cancers d'enfant (environ 70% en moyenne générale) sont plus favorables que pour les cancers d'adultes, enfin que la faible incidence de ces types de cancers accentue la difficulté des recherches, qui prennent souvent des durées très longues pour avoir des résultats considérés comme significatifs au plan statistique.

Dans ces conditions, les promoteurs sont très majoritairement des établissements de soins. Pour les essais concernant des enfants atteints d'un cancer auxquels participent au moins un des centres investigués, on relève ainsi :

- l'IGR : 7 fois
- la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC) : 5 fois
- l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris : 5 fois
- le centre Léon Bérard à Lyon : 5 fois
- l'institut Curie : 2 fois
- le CHU de Lille : 2 fois

et 1 fois : CHU de Rennes, CHU de Besançon, centre Alexis Vautrin, CHU de Toulouse, CHU de Strasbourg, CHU de Poitiers.

L'absence des industriels pose le problème du financement de ces recherches, car la réglementation pose le principe du financement des surcoûts par le promoteur. Les associations faisant appel à la générosité du public prennent parfois en charge les surcoûts. Plus souvent, les centres s'appuient sur la circulaire DPHM/01/08 n°90-4 du 24 octobre 1990 relative au rôle des établissements de soins dans la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales : " ...Plusieurs établissements ou organismes peuvent souhaiter faire réaliser une recherche en commun...Dans ce cas, ils peuvent désigner une personne physique ou morale qui aura la qualité de promoteur et assumera les obligations correspondantes...Cette faculté de désigner un chef de file permet de simplifier les formalités d'une recherche conjointe. Elle ne fait pas obstacle à ce que les frais (prime d'assurance, surcoûts de fonctionnement hospitalier, etc.) soient ultérieurement partagés, à leur convenance, entre les parties prenantes ".

De fait, de nombreuses recherches sont mises au point de manière collective, les pédiatres oncologues se concertant au sein de différents organes collégiaux, nationaux ou internationaux.

- Des études qui, pour répondre aux critères de qualité scientifique reconnus par la communauté internationale, sont très souvent multicentriques et randomisées

La randomisation (tirage au sort) est considérée comme offrant sur le plan scientifique le meilleur niveau de garantie quant aux résultats obtenus, d'autres critères étant aussi à prendre en compte, notamment le nombre de patients inclus. Les détracteurs de la technique du tirage au sort ne contestent d'ailleurs généralement pas cette méthode sur un plan scientifique, mais sur un plan éthique. Sur le plan éthique, la question qui est posée avec cette méthode est de savoir si le principe d'équivalence est respecté, c'est-à-dire si un patient bénéficie *a priori*, au moment où il est inclus dans l'étude, des mêmes chances dans un bras que dans l'autre.

Le problème est particulièrement délicat pour les études longues : dans le cas du protocole OS94, la mission a constaté que l'IGR avait effectué une analyse intermédiaire visant à se demander si les résultats observés à mi-

parcours étaient susceptibles de rompre cet équilibre et à décider soit d'interrompre l'essai si les résultats du bras testé étaient mauvais, soit à ne plus préconiser que ce nouveau bras si ses résultats étaient statistiquement significativement meilleurs.

2.2.2.2 Caractéristiques des protocoles de recherche OS94 et EW97

La mission a centré ses investigations sur ces deux protocoles, qui avaient été signalés par la Défenseure des enfants.

	OS94	EW97
Titre de la recherche	Essai randomisé portant sur la chimiothérapie préopératoire des sarcomes ostéogènes comparant la réponse histologique après méthotrexate à haute dose (HDMTX) associé soit à de la doxorubicine (ADM) soit à de l'étoposide ifosfamide (VP16-IFO)	Protocole de traitement des tumeurs osseuses à petites cellules rondes
Promoteur	Institut Gustave Roussy	Institut Gustave Roussy
Investigateurs	Coordonnateur : un pédiatre de l'IGR ; 30 centres investigateurs prévus, 28 ont eu des inclusions	Coordonnateur : un pédiatre de l'IGR ; 31 centres investigateurs prévus, 21 ont eu des inclusions
CCPPRB consulté	Bicêtre (avis du 2 juin 1994)	Bicêtre (avis du 25 mars 1998)
Durée globale de l'essai - prévu - réalisé	4 ans et demi, puis 7 ans Juin 1994 à juin 2001	4 ans à partir du 15/5/98 Mai 1998 à juin 1999-remplacée par une étude internationale ("Euroewing 99")
Durée de participation du patient à la recherche	11 semaines du traitement d'induction	Environ 3 mois, soit 5 cures de traitement
Nombre de patients inclus : - prévu - réalisé	226 initialement, puis 270 239	200 44
Objectif exposé dans la lettre d'intention envoyée à l'AFSSAPS	Déterminer, dans le cas des ostéosarcomes ² , la chimiothérapie préopératoire la plus efficace sur le résultat immédiat mesuré par le taux de "bonne réponse" à la chimiothérapie ; la "bonne réponse" est définie par l'existence d'au plus 5% de cellules malignes observées	Déterminer s'il est possible de traiter les malades atteints de sarcome d'Ewing ³ en tenant compte des groupes pronostiques observés dans l'étude précédente. - pour le groupe A : améliorer le contrôle local identifiant mieux le traitement local optimal - pour le groupe B : définir si l'introduction de nouvelles drogues permet d'améliorer leur pronostic - pour le groupe C : déterminer si l'alourdissement du traitement par l'utilisation d'une chimiothérapie à haute dose en minimum tumoral permet

² Les ostéosarcomes sont les tumeurs malignes des os (souvent os longs) les plus fréquentes chez l'enfant et l'adulte jeune (âge moyen de survenue chez l'enfant : 14 ans); leur incidence en France (nombre de nouveaux cas chaque année est estimé à environ 65 cas par an.

³ Les tumeurs d'Ewing sont également des tumeurs malignes des os, les plus fréquentes après les ostéosarcomes (âge pédiatrique médian : 12 ans).

		leur survie sans récurrence à 5 ans - pour le groupe D : améliorer le pronostic par l'utilisation d'une chimiothérapie à haute dose en consolidation après mise en rémission des métastases par une chimiothérapie conventionnelle.
Eléments de méthodologie	Essai randomisé : la stratégie thérapeutique est tirée au sort Multicentrique	Pas de tirage au sort Multicentrique
Résultats	Communication au congrès de Brisbane en 2001 ; projet d'article après ultimes vérifications	Exploitation en cours

Les deux études ont été déclarées comme susceptibles d'apporter un bénéfice individuel direct aux personnes qui y participaient.

Les notes d'information et les formulaires de consentement attachés à ces recherches sont joints en annexes n°9 et 10.

2.3 Les résultats du contrôle

2.3.1 Résultats, par site investigué

Les résultats détaillés figurent dans les rapports de site, joints en annexes n°3 à 8 du présent rapport. Les conclusions de la mission sont récapitulées de manière synthétique ci-après :

➤ Le comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB) de Bicêtre

L'analyse détaillée des conditions dans lesquelles le CCPPRB de Bicêtre a rendu deux avis favorables sur les protocoles examinés et leurs amendements, met en évidence plusieurs irrégularités :

- des salariés de l'Institut Gustave Roussy, membres du CCPPRB, ont participé aux délibérations concernant les essais dont l'IGR était le promoteur, en contradiction avec l'obligation légale d'indépendance des membres du comité par rapport au promoteur et à l'investigateur de la recherche examinée ;
- d'autres irrégularités ou déficiences ont également été observées, telles que des avis favorables rendus sur des modalités de consentement des patients incomplètes par rapport à la réglementation.

Si cette instance doit modifier ses pratiques sur plusieurs points, la mission d'inspection générale nuance néanmoins fortement son appréciation en raison du sérieux du travail qu'elle accomplit (recours à des experts, examen nécessitant le cas échéant plusieurs séances...).

➤ L'Institut Gustave Roussy

Le choix des protocoles contrôlés de manière approfondie, OS94 et EW97, a amené la mission à centrer ses investigations sur l'IGR en tant que centre promoteur et investigateur.

La mission conclut de son étude que la loi est comprise dans son esprit et que l'organisme a progressivement mis en place les instruments destinés à respecter l'ensemble des dispositions. L'adhésion de l'IGR à l'application de la loi est étayée par la position qu'il a prise consistant à se placer dans son champ pour le protocole EW97, alors qu'une interprétation de certains experts sollicités par le CCPPRB aurait pu lui permettre de s'en exonérer (il s'agissait en effet d'un protocole de soins plutôt que d'un protocole d'essais thérapeutiques).

Des lacunes sont détaillées dans le rapport, mais elles sont suffisamment rares pour pouvoir être considérées comme involontaires (par exemple, 1 consentement manquant sur 37 patients inclus) et devant être de mieux en mieux évitées par des procédures mises en place au plan interne au cours des dernières années par l'IGR. Deux points sont néanmoins relevés :

- le consentement des enfants : l'absence de cosignature de tous les mineurs, même adolescents, comme l'absence d'attestation d'un tiers certifiant que l'information a bien été donnée, ne permet pas d'avoir la preuve que le consentement a été recherché dans les cas prévus par la réglementation (enfant apte à donner son avis) ; il ressort de ce contrôle que les services d'oncologie pédiatrique continuent d'avoir une acception restrictive de ce point ;
- la lisibilité et la complétude des informations doivent être améliorées, compte tenu de la demande croissante en ce sens des patients. Des protocoles plus récents examinés par la mission répondent d'ailleurs mieux à cette nécessité.

➤ Le département de pédiatrie de la section médicale de l'Institut Curie

La mission a procédé à un contrôle par sondage sur le protocole EW97 pour lequel l'Institut Curie était centre investigateur. Il ressort des investigations auprès de l'Institut Curie que les équipes se sont bien donné l'objectif de respecter les dispositions de la loi Huriet. La mission constate néanmoins, à partir de son sondage, que l'établissement n'est pas en mesure d'apporter la preuve que tous les consentements ont été donnés par écrit par les parents puisque, dans 3 cas sur 6, le formulaire n'a pu être fourni à la mission. D'autre part, s'agissant des enfants mineurs aptes à exprimer leur volonté (3 des enfants étudiés étaient âgés de 12 ans et plus), l'établissement n'est pas en mesure de prouver soit par un document écrit, soit par le témoignage d'un tiers, que le consentement a été recherché.

➤ Le service d'hématologie et d'oncologie de l'hôpital d'enfants Trousseau (AP-HP)

La mission a procédé à un contrôle par sondage sur 2 protocoles, OS94 et FRALLE 2000-A. Pour le premier, 8 formulaires de consentement sont retrouvés dans les archives de recherche clinique du service pour les 10 patients âgés de 8 à 17 ans, inclus de 1994 à 2001 à l'hôpital Trousseau, aucun n'est contresigné de l'enfant. Pour FRALLE 2000-A, protocole mis en place en 2000 et dont la notice d'information apparaît particulièrement " directe ", les 11 formulaires sont archivés.

➤ Le groupe hospitalier Necker-Enfants malades (AP-HP)

La mission a procédé à un rapide contrôle par sondage au sein du service d'immunologie-hématologie pédiatrique qui, compte tenu de sa spécialité (déficits immunitaires) traite très peu de cas d'enfants cancéreux et ne participe donc qu'à peu de protocoles dans ce domaine. Il n'est pas apparu d'anomalie significative dans le respect des dispositions de la loi Huriet.

➤ L'unité fonctionnelle d'oncologie médicale de l'adolescent et du jeune adulte de l'hôpital Avicenne (AP-HP)

S'agissant de l'application de la loi Huriet, la responsable de l'unité affirme que ses pratiques médicales n'entrent pas dans le cadre de cette loi. Comme elle affichait précédemment sur le site internet faire de la " recherche ", la mission pose néanmoins la question de la compatibilité de cette double affirmation.

2.3.2 Principales conclusions sur l'application de la loi Huriet

2.3.2.1 L'organisation des services

La structuration de l'activité de recherche clinique est en cours dans les organismes visités. Ceci explique que jusqu'à une période récente l'organisation des services ait été insuffisante pour respecter l'intégralité des dispositions législatives (en particulier, déclaration tardive à l'Afssaps des événements indésirables graves).

La mission a donc pris acte des dispositions prises pour améliorer l'organisation des services et le caractère

rigoureux des procédures : à l'IGR, mise en place d'une unité de pharmacovigilance, d'un service d'assurance qualité, élargissement des attributions de la commission des essais thérapeutiques à l'IGR ; à l'AP-HP, meilleur contrôle des directions d'hôpitaux sur les essais pratiqués au sein de leurs structures médicales ; à l'institut Curie, personne recrutée pour gérer les aspects administratifs des essais.

La mission recommande de veiller particulièrement à deux aspects :

- la circulation de l'information et la traçabilité des essais en cours : au sein des établissements, l'échelon ayant la responsabilité juridique et financière de la conduite des essais devrait être parfaitement informé de la teneur et de la conduite de ces essais ; les instruments mis en place par certaines structures (base de données de type COMETH) devrait être généralisée ;
- l'archivage des consentements : ce point est apparu comme restant problématique ; la réflexion sur l'archivage des dossiers médicaux, en accompagnement de la nouvelle loi sur les droits des malades, devrait intégrer l'exigence d'accessibilité et de sécurité de la conservation des consentements.

2.3.2.2 L'information et le consentement du patient

➤ Contenu des informations et des consentements

La combinaison des articles législatifs relatifs à l'information à donner au patient, avec la possibilité donnée au médecin de garder le secret pour des pronostics graves n'a pas conduit, dans les formulaires examinés par la mission, à occulter le diagnostic des patients. La maladie est clairement énoncée, qu'il s'agisse d'un ostéosarcome, d'une tumeur d'Ewing ou d'une leucémie aiguë lymphoblastique.

S'agissant de l'objectif, de la méthodologie et de la durée de la recherche, des lacunes ont été relevées pour les protocoles OS94 et EW97 : défaut de lisibilité de l'objectif de l'étude (EW97), absence de mention du tirage au sort (OS94), durée de la recherche précisée pour un patient, mais la durée globale de l'étude n'est en revanche pas mentionnée.

Les bénéfices attendus, les contraintes et risques prévisibles ne sont pas signalés de manière exhaustive.

Les avis du CCPPRB et les prises d'assurance sont mentionnés en conformité avec l'exigence législative (la réglementation n'impose pas que les pièces originales soient fournies aux patients).

Enfin, la possibilité de retrait est mentionnée dans les formulaires de consentement examinés.

La mission recommande que les notices d'information, qui sont un "résumé" des informations orales communiquées au patient, comportent des indications sur chaque item énoncé par la loi : objectif, méthodologie, durée de la recherche, bénéfices attendus, contraintes, risques prévisibles, avis du CCPPRB, droit de refuser ou de retirer son consentement.

➤ Recueil du consentement

Sur le plan légal, la mission a relevé que la quasi-totalité des consentements attachés aux protocoles contrôlés étaient correctement conservés.

Deux difficultés sont néanmoins apparues :

- souvent, une seule signature parentale figure sur le formulaire. Les services justifient la présence d'une seule signature par des raisons diverses, notamment d'éloignement d'un parent.
- aucune signature de mineur n'a été relevée. Les organismes ont affirmé qu'une information était néanmoins fournie aux enfants.

La mission recommande :

- que les investigateurs se mettent rapidement en mesure de fournir systématiquement un justificatif en cas d'absence de signature de l'un des parents ayant l'autorité parentale
- que, de la même manière, les investigateurs prennent des dispositions pour que puisse être attestée une information suffisante des mineurs aptes à exprimer leur consentement.

Sur le plan de la qualité de la procédure de recueil du consentement, la mission estime que le formulaire de consentement FRALLE 2000-A (cf. annexe n°3), formulaire plus récent que ceux des protocoles OS94 et EW97 a une rédaction qui améliore les garanties de qualité des conditions de recueil du consentement. Ainsi :

- le formulaire spécifie que les parents ont droit à un délai de réflexion
- il indique clairement les endroits où doivent signer le père et la mère, ce qui simplifie le contrôle de la double signature et de la qualité des signataires
- il indique l'engagement du médecin de rester à la disposition des parents, avec indication de ses coordonnées téléphoniques.

2.3.2.3 Déroulement et sortie du protocole d'essai pour un patient

L'examen des dossiers de patients traités dans le cadre des protocoles standard ou expérimentaux met en évidence plusieurs formes d'individualisation des traitements.

L'inclusion dans des protocoles d'essais peut même constituer une garantie supplémentaire de sérieux apportée aux parents. En effet, pour chaque enfant enregistré, de nombreuses fiches d'évaluation de la maladie, de réponses aux traitements, de toxicité doivent être régulièrement envoyées au centre coordinateur de chaque étude, et certains examens font l'objet de plusieurs lectures.

Troisième chapitre : Conditions de création de la société IgR&D

L'IGR est à l'origine de la création d'une société anonyme appelée IgR&D, dont l'objet est de valoriser la recherche menée à l'IGR, de l'amont (développement de contrats de recherche) à l'aval (exploitation des brevets).

Le choix d'une forme de société anonyme s'explique par la volonté de promouvoir la recherche au moyen de structures souples facilitant les partenariats avec les industriels.

La création de la société a fait l'objet de plusieurs délibérations votées par le conseil d'administration de l'IGR. Les représentants de l'Etat ont appuyé cette création en la situant dans le cadre de l'esprit de la loi du 12 juillet 1999 sur l'innovation et la recherche, laquelle ne s'applique pas en tant que telle au projet.

Le capital est actuellement détenu à 98,9% par l'IGR, 12 personnes physiques se partageant les 1,1% restants (soit un capital par personne physique de 200 euros). La direction de l'IGR maîtrise les principaux rouages de la société. L'idée qui a prévalu au cours des réunions internes à l'IGR était que les bénéfices seraient investis dans l'activité de recherche de l'IGR. A ce jour, la société, dont l'activité est encore embryonnaire, n'a pas réalisé de bénéfices.

A ce stade, la mission n'a pas de critique particulière à émettre sur la création d'IgR&D. Elle a observé que l'article L6162-6 du code de la santé publique, qui prévoit une approbation par le ministre de la santé des conventions conclues par les centres de lutte contre le cancer (CLCC), n'avait pas été mis en oeuvre. Toutefois, la tutelle a indiqué que cet article était tombé en désuétude - il n'aurait peut-être même jamais été appliqué -, et que le service compétent du ministère ne serait d'ailleurs pas en mesure de satisfaire à l'obligation de contrôle de l'ensemble des conventions des CLCC, compte tenu de ses moyens en personnel.

Le présent contrôle ayant incidemment conduit à relever l'inapplication généralisée de l'article L6162-6 du code de la santé publique, la mission recommande à la direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins, de préparer une actualisation de cet article ciblant les types de conventions pour lesquelles un contrôle, a priori ou a posteriori, par la tutelle serait opportun et efficace. Au cas d'espèce, eu égard au caractère très spécifique des conventions conclues par l'IGR avec la société IgR&D, et au caractère récent de la conclusion de ces conventions, la mission recommande qu'elles soient effectivement soumises au contrôle des services du ministre chargé de la santé, comme le prévoit l'article L6162-6 du code de la santé publique.

En outre, la mission estime qu'il serait opportun d'assurer une information annuelle du conseil d'administration de l'IGR sur la société IgR&D, de conduire une réflexion sur les problèmes d'éthique (par rapport aux patients, et au risque éventuel, à terme, de conflits d'intérêt). Enfin un audit notamment financier devrait être commandité par l'IGR à un cabinet indépendant, en temps utile par rapport à l'échéance de renouvellement des conventions liant l'IGR à IgR&D.

CONCLUSION

Pour conclure, la mission rappelle ses principaux constats et recommandations :

- en matière de prise en charge sanitaire : si les capacités de prise en charge des tumeurs solides pédiatriques en région parisienne apparaissent globalement suffisantes, la mission recommande un retour de l'unité fonctionnelle dirigée par le docteur Delépine à Avicenne à sa vocation initiale de prise en charge des adolescents et jeunes adultes, et son intégration effective à un service de rattachement lui permettant de rompre son isolement actuel ;
- s'agissant de l'application de la loi Huriet : les promoteurs et investigateurs, ainsi que le CCPPRB contrôlé, se sont bien donné pour objectif de satisfaire aux exigences de la loi Huriet ; un certain nombre d'irrégularités et imperfections ont été relevées mais l'évolution constatée sur l'organisation des services et la rédaction des protocoles récents marque incontestablement un progrès dans le sens d'une application plus rigoureuse de la loi ; considérer les patients comme des partenaires de la recherche en les tenant informés de toutes les connaissances disponibles relatives à l'essai peut contribuer à renforcer ces progrès. S'agissant du respect de l'application des protocoles, il apparaît que, globalement, ceux-ci sont respectés, mais les médecins qui en suivent le déroulement clinique prennent les décisions qui leur paraissent devoir s'imposer en fonction de l'évolution de l'état des malades. L'inclusion dans un protocole ne signifie donc nullement la soumission à un traitement rigide pré-établi à des fins de recherche.
- s'agissant de liens des chercheurs de l'IGR avec l'industrie pharmaceutique et la création d'IgR&D : rien ne permet à la mission d'étayer le soupçon d'une prise d'intérêts contraire au droit ou à l'éthique entre les chercheurs et l'industrie pharmaceutique, dans le domaine des essais cliniques en pédiatrie ; la mission procède plutôt au constat d'un relatif désengagement ou manque d'intérêt du secteur industriel par rapport à l'oncologie pédiatrique. S'agissant d'IgR&D, pour sécuriser cette création au plan juridique, la mission recommande de se conformer à l'article L6162-6 du code de la santé publique, qui prévoit une approbation par le ministre de la santé des conventions conclues par les CLCC, même si cet article semble être tombé en désuétude. En outre, elle estime nécessaire que les autorités de l'Etat -membres du conseil d'administration et tutelle- suivent attentivement l'évolution de cette société, eu égard aux questions éthiques, économiques et juridiques que soulève cette création et qu'un audit soit réalisé en temps utile par rapport à l'échéance de renouvellement des conventions.

Anne AMSON

Dr Sylvain PICARD

ANNEXES

Liste des annexes

Annexe n°1 : Lettre de mission

Annexe n°2 : Personnes rencontrées

Annexe n°3 : Compte rendu d'une mission effectuée auprès de l'hôpital Trousseau concernant la prise en charge sanitaire et l'inclusion dans des essais thérapeutiques d'enfants atteints d'un cancer (rapport n°2001-140)

Annexe n°4 : Compte rendu d'une mission effectuée auprès du groupe hospitalier Necker-Enfants malades concernant la prise en charge sanitaire et l'inclusion dans des essais thérapeutiques d'enfants atteints d'un cancer (rapport n°2001-141)

Annexe n°5 : Compte rendu d'une mission effectuée auprès de l'hôpital Avicenne concernant la prise en charge sanitaire et l'inclusion dans des essais thérapeutiques d'enfants atteints d'un cancer (rapport n°2001-142)

Annexe n°6 : Compte rendu d'une mission effectuée auprès de l'Institut Gustave Roussy concernant la prise en charge sanitaire et l'inclusion dans des essais thérapeutiques d'enfants atteints d'un cancer (rapport n°2001-143)

Annexe n°7 : Compte rendu d'une mission effectuée auprès de l'Institut Curie concernant la prise en charge sanitaire et l'inclusion dans des essais thérapeutiques d'enfants atteints d'un cancer (rapport n°2001-144)

Annexe n°8 : Compte rendu d'une mission effectuée auprès du comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale de Bicêtre concernant deux essais thérapeutiques sur des enfants atteints d'un cancer (rapport n° 2001-145)

Annexe n°9 : Note d'information et formulaire de consentement attachés à la recherche OS94

Annexe n°10 : Note d'information et formulaire de consentement attachés à la recherche EW97

Annexe n°1 – lettre de mission

République Française

MINISTERE DE L'EMPLOI ET DE LA SOLIDARITE

Le Directeur de Cabinet de la
Ministre de l'Emploi et de la Solidarité

Le Directeur de Cabinet
du Ministre délégué à la Santé

Cab/PhL/CMO/D.01011189

NOTE pour

Madame Marie-Caroline BONNET-GALZY

Chef de la Mission de l'Inspection Générale des Affaires Sociales

Objet : Demande de mission d'inspection.

A la suite de plusieurs saisines de Mme la Défenseure des enfants concernant les modalités de prise en charge sanitaire et les conditions d'inclusion dans des essais cliniques d'enfants souffrant de cancer, il nous paraît indispensable de diligenter dans les meilleurs délais une mission d'inspection de l'IGAS.

Des dysfonctionnements graves ont ainsi été signalés : conditions d'accueil non- respectueuses des personnes, information incomplète des intéressés et de leurs familles lors de l'inclusion dans des protocoles d'essais thérapeutiques, difficultés rencontrées en cours et lors de la sortie de ces essais. Les services concernés sont les départements prenant en charge des enfants atteints de cancer à l'Institut Curie, à l'Institut Gustave Roussy, à l'hôpital Necker, Armand Trousseau et Avicenne (AP-HP). Par ailleurs, les pratiques de l'Institut Gustave Roussy et, en particulier, les liens existant entre certaines équipes de chercheurs et l'industrie pharmaceutique sont mises en cause. Vous trouverez les éléments relatifs à ce dossier dans le courrier adressé par Mme la Défenseure des enfants en date du 4 mai 2001.

En conséquence nous vous demandons de bien vouloir diligenter une enquête de l'inspection générale. La mission de l'IGAS effectuera tous les contrôles nécessaires en s'attachant tout particulièrement aux conditions de mise en oeuvre de la loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988. Les inspecteurs mèneront des investigations en particulier à l'Institut Gustave Roussy, l'Institut Curie, mais aussi dans les services de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris concernés (hôpital Necker, Armand Trousseau et Avicenne).

Nous attacherions du prix à ce que vos conclusions nous soient remises pour le 31 octobre prochain.

Christian VIGOUROUX

Didier TABUTEAU

Annexe n°2 – personnes rencontrées

Liste des personnes rencontrées

Cabinet du ministre délégué à la santé

M. Cristos Chouaïd, conseiller technique

Direction Générale de la Santé du ministère de l'emploi et de la solidarité

M. Gérard Pelé, chef du bureau de l'évaluation des programmes de santé et chargé de l'intérim du chef du bureau Recherche et prospective (1E)
Mme le Dr Sabine Kenouch, praticien hospitalier (1E)

Services de la Défenseure des enfants

M. Patrice Blanc, secrétaire général
Mme le Dr Geneviève Delzant

Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS)

M. le Dr Pierre-Henri Bertoye, chef du département Inspection des essais cliniques et non cliniques
M. le Dr Luc Denicourt, inspecteur au département Inspection des essais cliniques et non cliniques
M. Jean-Michel Leminou, directeur auprès du directeur général, chargé des affaires juridiques
Mme le Dr Chantal Belorgey, chef du département des produits de statut particulier, de l'information et des recommandations thérapeutiques à la direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques
M. le Dr Philippe Vella, chef de l'unité loi Huriet-essais cliniques au sein du département des produits de statut particulier

Comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB) de Bicêtre

M. le Pr Marcel Hayat, président du CCPPRB de Bicêtre
Mme Brigitte Pilate, secrétaire du CCPPRB de Bicêtre

Institut Gustave Roussy

M. le Pr Thomas Tursz, directeur de l'IGR
M. Bertrand Martin, secrétaire général de l'IGR
M. le Pr Michel Marty, directeur de la recherche thérapeutique (DRT)
M. le Dr François Pein, sous-directeur à la DRT
Mme le Dr N. Bedairia, service d'assurance qualité à la DRT
Mme Dominique Meunier, service de coordination et gestion de la recherche
Mme M. Bellune, DRT
Mme le Dr Chantal Kalifa, assistante du chef du département de pédiatrie
Mme le Dr Odile Oberlin, assistante du chef du département de pédiatrie
Mme le Dr Chantal Rodary, statisticienne au département santé publique
Mme N. Dupouy, technicienne d'études cliniques

Institut Curie (section médicale)

M. le Pr Jean-Michel Zucker, chef du département pédiatrie
M. le Dr Jean Michon, adjoint du chef du département
Mme Farida Bessa, attachée de recherche clinique
Mme E. Hulier, département de la recherche clinique (unité de gestion des essais cliniques)

Hôpital Avicenne

M. Michel Bilis, directeur de l'hôpital Avicenne
M. le Pr. Jean-Luc Breau, chef du service d'oncologie médicale
Mme le Dr Nicole Delépine, responsable de l'unité fonctionnelle d'oncologie médicale de l'adolescent et du jeune adulte
M. le Pr Jean-Alain Krivitzky, président du comité consultatif médical
M. le Pr. Michel Cupa, chef du département anesthésie-réanimation

Hôpital Trousseau

Mme Chantal de Singly, directrice de l'hôpital A. Trousseau
Mme Maryline Pruvost, responsable du département " Droit des enfants "

M. le Pr Guy Leverger, chef du service hématologie-oncologie
Mme le Dr Marie-Dominique Tabone, praticien hospitalier dans le service hématologie-oncologie

Hôpital Necker-Enfants malades

M. Jean Barraud, directeur du groupe hospitalier Necker-Enfants malades
Mme Genu, direction des finances
M. le Pr. Alain Fischer, chef du service d'immunologie-hématologie pédiatrique

Associations

M. Eric Beaumier, président de l'association AMETIST
M. le Pr Henri Pujol, président de la Ligue nationale contre le cancer

Des parents d'enfants malades ont également été reçus à titre individuel.

**Annexe n°3 - Compte rendu d'une mission effectuée auprès de l'hôpital
Trousseau concernant la prise en charge sanitaire et l'inclusion dans des
essais thérapeutiques d'enfants atteints d'un cancer
- rapport définitif -**

présenté par

Mme Anne Amson et M. le docteur Sylvain Picard

Membres de l'Inspection générale des affaires sociales

SERVICE D'HEMATOLOGIE ET D'ONCOLOGIE DE L'HOPITAL D'ENFANTS A. TROUSSEAU

Personnes rencontrées

Mme de Singly, directrice de l'hôpital A. Trousseau
Mme Pruvost, responsable du département " Droit des enfants " de l'hôpital
M. le Pr Leverger, chef du service hématologie-oncologie
Mme le Dr Tabone, praticien hospitalier dans le service hématologie-oncologie.

1. Caractéristiques du service en matière de prise en charge sanitaire d'enfants atteints d'un cancer

1.1 Equipements et personnel

Capacité : 32 lits d'hospitalisation complète
8 lits d'hospitalisation de semaine
8 places d'hôpital de jour

Taux d'occupation du service : 75% ; ce taux peut paraître inférieur aux taux cible des services de médecine mais il faut noter que la présence des 8 lits d'hospitalisation de semaine le réduit artificiellement.

Effectifs médicaux :

- 1 PU-PH, chef de service (Pr Guy LEVERGER)
- 1 PU-PH
- 2 PH
- 2 chefs de clinique-assistants
- 2 attachés temps plein
- 4 attachés temps partiel
- 3 internes DES

Les locaux du service sont dans un état satisfaisant.

1.2 Activité du service

L'hôpital TROUSSEAU intervient à deux titres en matière d'oncologie pédiatrique :

- en qualité de service de référence en oncologie pédiatrique pour l'ensemble de l'AP-HP
- au niveau de ses services spécialisés en chirurgie, pour des interventions carcinologiques sur des enfants dont le protocole thérapeutique est réalisé, pour sa partie médicale, dans d'autres établissements de santé (Institut G. Roussy, Institut Curie...).

Les établissements de santé qui adressent leurs patients dans le service du Pr LEVERGER sont situés, pour l'essentiel en Ile-de-France et dans les régions limitrophes à la région parisienne. Ces établissements adressent soit l'ensemble de leurs patients relevant de l'hématologie et de l'oncologie au service du Pr LEVERGER, soit ont pour habitude d'adresser les patients relevant de l'oncologie à l'Institut G. Roussy et ceux relevant de l'hématologie au Pr LEVERGER.

Les affections traitées dans le service sont récapitulées dans le tableau ci-dessous :

	1997	1998	1999	2000
Affections malignes en 1^{ère} poussée	99	92	95	103
Dont :				
Leucémies	43	45	64	59
Lymphomes malins et Hodgkin	12	18	6	15
Tumeurs solides et malignes	44	29	25	29
Tumeurs bénignes	3	3	2	8

	1997	1998	1999	2000
Leucémies aiguës et lymphomes en 1^{ère} rechute	19	11	4	17

	1997	1998	1999	2000
Hématologie, déficits immunitaires	24	26	29	19

Source : Pr LEVERGER, AP-HP

Le Pr LEVERGER estime que la répartition des tumeurs solides malignes traitées dans le service se répartit à peu près à parts égales entre néphroblastomes, neuroblastomes, tumeurs osseuses et autres tumeurs.

2. Protocoles d'essais cliniques entrant dans le cadre de la loi Huriet

- Au moment du passage de la mission, 14 protocoles d'essais cliniques concernant des enfants atteints d'un cancer étaient en cours au sein du service (cf. en annexe, récapitulatif fourni par la direction de l'hôpital).

Les informations données aux parents en préalable à la signature de leur éventuel consentement le sont par un médecin du service ayant au moins la qualité de praticien hospitalier ou de chef de clinique assistant, à l'exclusion des attachés ou internes.

Ces informations sont données aux deux parents au cours de la même séance. De surcroît, le chef de service envoie au préalable aux deux parents un courrier pour les prévenir de l'éventualité d'inclusion de leur enfant dans un essai thérapeutique. Lors de la sollicitation du consentement, les deux parents sont invités à signer.

En revanche, le consentement de l'enfant est recherché au cours d'un entretien mais sa signature n'est jamais sollicitée par position de principe du Pr LEVERGER qui justifie son attitude par des raisons humanistes eu égard à la fragilité de l'enfant dans ce type de situation.

L'accord de l'enfant, qui n'est que verbal, prime celui des parents. Le Pr LEVERGER cite un cas de décision d'un enfant de sortir d'un protocole en cours de traitement. La décision de l'enfant a été respectée.

- La mission a examiné les consentements attachés à deux protocoles, OS94 et FRALLE 2000-A.

OS 94 est un protocole de chimiothérapie préopératoire des ostéosarcomes. Le promoteur de cet essai est l'Institut Gustave Roussy. Le CCPPRB de Bicêtre a donné un avis favorable suite à sa réunion du 10 mai 1994.

Sur les 10 patients âgés de 8 à 17 ans qui ont été inclus de 1994 à 2001 à l'hôpital Trousseau :

- 8 formulaires de consentement sont retrouvés dans les archives de recherche clinique du service
- sur ces 8 formulaires retrouvés, 7 sont signés des deux parents, 1 est signé d'un seul parent (l'autre parent ne s'est jamais présenté dans le service)
- aucun formulaire ne porte la signature de l'enfant.

FRALLE 2000-A est un protocole de traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques de la lignée B de risque standard de l'enfant. Le promoteur de ce protocole est l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris. Le C.C.P.P.R.B qui a donné un avis favorable le 21 novembre 2000 siège à l'Hôpital Saint-Louis à Paris.

La notice remise aux parents et résumant les informations qui leur ont été données avant le recueil de leur consentement figure en annexe.

Cette notice, rédigée en 2000, marque une évolution par rapport à celles des protocoles d'essais réalisés dans les années 1990 que la mission a pu consulter. La notice d'information FRALLE 2000-A est plus précise dans la description de l'objectif de la recherche, de sa méthodologie, de sa durée, des bénéfices attendus, des contraintes et des risques prévisibles. Elle constitue, de ce point de vue, une avancée dans le sens de la conformité aux prescriptions de l'article L. 1122-1 du code de la santé publique.

Le service a été en mesure de fournir à la mission l'intégralité des formulaires de consentement signé par les parents (soit 11 formulaires).

Réclamations recensées par la direction :

Pour tout l'hôpital, 66 réclamations ont été enregistrées en 1999, 68 en 2000.

Pour ce qui concerne spécifiquement le service d'hématologie et oncologie, le nombre de réclamations enregistré est faible : en 1999, deux réclamations, ayant pour objet des désagréments relativement mineurs ; en 2000, trois réclamations, dont deux pour des questions matérielles (stores, panne d'ascenseur) et une concernant les relations avec le personnel médical, l'identification du personnel et une mauvaise prise en charge de la douleur ; en 2001, deux réclamations portant sur le ménage.

La prise en charge sanitaire et l'application de la loi Huriet ne font donc pas l'objet de réclamations remontant au niveau de la direction.

En conclusion du contrôle par sondage opéré à l'hôpital Trousseau en tant que centre investigateur, il apparaît que les équipes se sont bien donné l'objectif de respecter les dispositions de la loi Huriet.

La mission constate néanmoins que l'établissement n'est pas en mesure d'apporter la preuve que tous les consentements ont été donnés par écrit par les parents pour le protocole OS94 puisque dans 2 cas sur 10 le formulaire n'a pu être fourni à la mission. Il est possible que ces formulaires aient été classés dans les dossiers médicaux des patients que, compte tenu de l'ancienneté de passage dans le service, la mission n'a pas fait rechercher. En revanche, pour le protocole FRALLE 2000-A, plus récent, l'établissement a fourni l'intégralité des documents signés.

Enfin, s'agissant des enfants mineurs aptes à exprimer leur volonté, le chef de service a expliqué à la mission les raisons pour lesquelles il ne procède pas à la recherche de leur consentement écrit.

Anne AMSON

Dr Sylvain PICARD

Hématologie (cancer) – Oncologie

Essais cliniques en cours ou terminés en 2001

Tableaux manquants (en cours de numérisation, disponibles prochainement)

FRALLE 2000-A : notice d'information pour les parents

Notice manquante (en cours de numérisation, disponible prochainement)

**Annexe n°4 - Compte rendu d'une mission effectuée auprès du groupe
hospitalier Necker-Enfants malades concernant la prise en charge sanitaire
et l'inclusion dans des essais thérapeutiques d'enfants atteints d'un cancer
- rapport définitif -**

présenté par

Mme Anne Amson et M. le docteur Sylvain Picard

Membres de l'Inspection générale des affaires sociales

*Rapport n°2001-141
Février 2002*

SERVICE D'IMMUNOLOGIE-HEMATOLOGIE PEDIATRIQUE DU GROUPE HOSPITALIER NECKER-ENFANTS MALADES

Personnes rencontrées

M. Barraud, directeur du groupe hospitalier Necker-Enfants malades

Mme Genu, direction des finances

M. le Pr. Fischer, chef du service d'immunologie-hématologie pédiatrique

1. Caractéristiques du service en matière de prise en charge sanitaire d'enfants atteints d'un cancer

Le groupe hospitalier Necker-Enfants malades accueille des enfants et des adultes.

L'établissement comprend 213 lits de médecine pédiatrique répartis dans 9 services.

L'activité de cancérologie pédiatrique a été étudiée à partir des données de l'unité MSI (médicalisation du système d'information) pour l'année 2000. Une liste de codes en relation avec la cancérologie a été sélectionnée :

-C00-C97 : tumeurs malignes

-D00-D09 : tumeurs in situ

-D37-D48 : tumeurs à évolution imprévisible ou inconnue

Les activités d'hospitalisation complète ou en hôpital de jour ont été étudiées séparément.

1.1 L'activité cancérologique en hospitalisation complète

488 séjours d'hospitalisation en pédiatrie mentionnent au cours de l'année 2000 un code de **cancer en diagnostic principal, diagnostic relié ou diagnostic significatif**.

L'âge des patients et leur durée de séjour sont les suivants :

	Moyenne	Ecart-type	Médiane
Age en années	7,8	6,1	6,9
Durée de séjour en jours	10,4	22,8	5

Source : unité MSI Necker-Enfants Malades

340 Résumés d'Unité Médicale (RUM) mentionnent un code de cancérologie en diagnostic principal, soit 2 % des RUM de la période.

Dans 70 % des cas le Groupe Homogène de Malades (GHM) est chirurgical.

Les localisations sont :

LOCALISATIONS	Nombre de RUM	Nombre de RUM chirurgicaux
Lèvres, bouche, organes digestifs	2	1
Organes respiratoires, thorax	9	7
Os et cartilages	13	10
Peau	1	1
Tissus mous	8	4
Sein, org.génitaux femme	3	3
Org. génitaux homme	3	3
Voies urinaires	25	14
Système nerveux central, œil	115	95
Glandes endocrines	23	17
Siège mal défini	3	2
Tissus lymphoïdes, hématopoïétiques	40	20
Tumeurs inconnues	95	62
TOTAL	340	239

Source : Unité MSI Necker-Enfants Malades

Les services mentionnant un code de cancérologie en diagnostic principal sont la neurochirurgie, la chirurgie viscérale et l'orthopédie.

264 RUM mentionnent un code de cancérologie en diagnostic relié ou significatif. La présence d'un cancer en diagnostic significatif ne signifie pas forcément que le séjour a été consacré au traitement du cancer mais indique que les cliniciens ont estimé qu'il était responsable d'une majoration de l'effort de soins ou de la consommation de ressources. Certains services comme la réanimation médicale ou chirurgicale et l'endocrinologie sont impliqués dans l'activité cancérologique en pédiatrie du fait de leur intervention au cours de l'histoire du cancer : complication aiguë intercurrente, prise en charge post-opératoire, complication du traitement...Les principales localisations sont :

LOCALISATIONS	Nombre de RUM	Nombre de RUM chirurgicaux
Os et cartilage	25	18
Voies urinaires	14	10
Système nerveux central, œil	27	22
Glandes endocrines	10	8
Siège mal défini	21	16
Tissu lymphoïde, hématologique	83	8
Tumeurs inconnues	69	40
Autre localisations	15	11

Source : Unité MSI Necker-Enfants Malades

1.2 L'activité cancérologique en hospitalisation de jour

Pour l'année 2000, 8856 hospitalisations de jour ont été effectuées en secteur pédiatrie.

114 hospitalisations mentionnent en diagnostic principal soit un code de cancer, soit le code "hospitalisation pour séance de chimiothérapie pour tumeur". 100 de ces séjours concernent le service d'immuno-hématologie.

L'activité de cancérologie pédiatrique de l'Hôpital Necker-Enfants malades est donc essentiellement constituée de la prise en charge de l'ensemble des traitements des cancers hématologiques et lymphomes et tumeurs apparentées : diagnostic, indication du protocole thérapeutique, mise en œuvre du traitement. Le service d'immunologie-hématologie pédiatrique, essentiellement tourné vers des maladies non malignes graves (déficits immunitaires héréditaires), traite en effet quelques hémopathies malignes, et des lymphomes qui ont un lien avec une maladie héréditaire.

En revanche, s'agissant des tumeurs solides, ce sont les services de chirurgie qui interviennent essentiellement. Lorsqu'un service de Necker diagnostique une tumeur solide pour un enfant, celui-ci est adressé à un service de référence pour la décision du protocole thérapeutique. Ces services de référence sont essentiellement l'Institut Gustave Roussy, l'Institut Curie ou le service d'oncologie pédiatrique de l'hôpital Trousseau.

Analyse des réclamations et questionnaires de sortie en 2000

Le bilan des réclamations établi par le groupe hospitalier Necker-Enfants malades fait état de 129 réclamations écrites auprès de la direction en 2000, en légère baisse par rapport à l'année précédente. La direction avance l'hypothèse d'un impact des efforts fournis par l'établissement (préparation à l'accréditation notamment) comme par la direction générale (diffusion d'un manuel à l'usage des professionnels portant sur l'information médicale du patient). Le médecin conciliateur est intervenu sur 7 dossiers de réclamations écrites en 2000, principalement pour régler un défaut de communication ou un problème relationnel avec l'équipe médicale.

Compte tenu de la double vocation du groupe hospitalier, les statistiques globales identifient les réclamations en fonction du type de malade concerné : 59% pour un enfant, 41% pour un adulte.

La part des plaintes émanant de patients hospitalisés à Necker en médecine ou en chirurgie est en diminution : 37% en 2000, 52% en 1999. Plus précisément encore, le service "immunologie pédiatrique" est destinataire de 3 plaintes. Une seule plainte, en chirurgie non cancéreuse, concerne "l'information au patient".

Les questionnaires de sortie constituent une autre source d'information : 97% d'appréciation bonne ou excellente, 2 "mauvais", 1 "très mauvais" pour le service immunologie-hématologie pédiatrique.

2. Protocoles d'essai entrant dans le cadre de la loi Huriet

La direction des finances de l'hôpital centralise le suivi administratif et financier de tous les essais thérapeutiques menés au sein de l'hôpital. Toutefois, les essais dont l'AP-HP est promoteur étaient gérés jusqu'à une date récente par la direction de la recherche clinique de l'AP-HP, en liaison directe avec les services concernés. Ces essais ne sont donc pas répertoriés de manière systématique par la direction des finances.

En tout état de cause, du fait de sa faible activité en ce domaine, le nombre d'essais cliniques en cours ou très récemment terminés dans le service d'immunologie-hématologie pédiatrique, et dans lesquels des enfants atteints d'un cancer ont été inclus, est en nombre limité. Les essais suivants ont été signalés à la mission :

Objet de l'étude	Type de l'essai	Promoteur	Début/fin prévue. Nombre d'inclusions
Protocole coopérateur de traitement des rechutes de leucémies aiguës de l'enfant : COOPRALL97		CHU de Strasbourg	Mai 1997-mai 2001 2 inclusions à Necker
Greffe de moëlle osseuse T déplétée HLA non génétiquement identique chez l'enfant. Prévention du rejet et de la réaction du greffon contre l'hôte par adjonction de lymphocyte T du donneur dépourvus d'alloréactivité vis-à-vis du receveur	IIa	AP-HP	Octobre 98/octobre 2001 Quelques patients (env.5) inclus étaient atteints d'une leucémie. Evaluation de l'essai en cours.
Protocole de traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques de la lignée B de risque standard de l'enfant : FRALLE 2000-A	IIIb	AP-HP	Décembre 2000/déc.2006 1 inclusion à ce jour.

Les informations données aux parents en préalable à la signature de leur éventuel consentement le sont par un médecin du service ayant au moins la qualité de praticien hospitalier ou de chef de clinique, à l'exclusion des attachés ou internes. Lors de la sollicitation du consentement, les deux parents sont invités à signer.

En revanche, la signature de l'enfant n'est jamais sollicitée par position de principe du Pr FISCHER qui justifie son attitude par des raisons humanistes eu égard à la fragilité de l'enfant dans ce type de situation : les leucémies se distinguent des maladies évolutives par la brutalité avec laquelle elles surviennent. Le Pr FISCHER observe néanmoins une maturation de la réflexion en faveur d'une information accrue des enfants, pour tenir compte des nouvelles pratiques mises en œuvre pour les enfants atteints de SIDA.

La mission a examiné les consentements attachés à deux protocoles, COOPRALL 97 et FRALLE 2000-A. L'original des consentements est conservé dans les dossiers médicaux, les doubles au secrétariat du service. Le chef de service signale qu'un problème d'archivage pourrait se poser au regard des délais de conservation requis par la réglementation.

- **COOPRALL 97**, protocole coopérateur de traitement des rechutes de leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant.

Le promoteur est le CHU de Strasbourg dont un pédiatre de l'unité d'oncologie-hématologie a la responsabilité d'être investigateur principal et secrétaire de l'essai.

Le protocole a été préparé de manière collégiale, par le comité Rechutes du groupe EORTC CLCG (Children Leukemia Cooperative Group) et le comité Rechutes de la SHIP (Société d'Hématologie et Immunologie Pédiatrique).

L'essai a reçu un avis favorable du CCPPRB de Strasbourg le 11 mars 1997.

S'agissant du consentement, le protocole stipule que " dans le cas où le consentement des parents et/ou tuteurs légaux ne pourrait être obtenu, le patient ne pourra pas être inclus dans l'étude... ". Les rédacteurs ne mentionnent donc pas le consentement de l'enfant. Cependant, plusieurs formulaires d'information et de consentement sont annexés au protocole :

- " information aux patients majeurs "
- " information aux parents ", qui reprend le contenu du formulaire précédent
- " information aux enfants ", avec le même contenu mais des termes quelque peu simplifiés (par exemple : " maladie sanguine " au lieu de " leucémie ")
- " consentement des parents à la participation de leur enfant au protocole de traitement des rechutes de LAL avec ou sans FCH préventif " ; en dessous des rubriques de signature " le père, la mère, le tuteur, le médecin ", figure une rubrique " éventuellement : signature de l'enfant "

- “ consentement des patients majeurs à leur participation au protocole de traitement des rechutes de LAL avec ou sans FCH préventif”.

Les consentements des deux parents ont été recueillis pour chacun des deux enfants inclus, lesquels étaient respectivement âgés de 8 et 6 ans au moment du consentement.

- **ERALLE 2000-A**, protocole de traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques de la lignée B de risque standard de l'enfant.

Le promoteur de ce protocole est l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris. Le C.C.P.P.R.B qui a donné un avis favorable le 21 novembre 2000 siège à l'Hôpital Saint-Louis à Paris.

Le Pr FISCHER observe que la notice d'information remise aux parents, rédigée en 2000, marque une évolution par rapport à celles des protocoles d'essais réalisés dans les années 1990 que la mission a pu consulter. Elle est plus précise dans sa description de l'objectif de la recherche, de sa méthodologie, de sa durée, des bénéfices attendus, des contraintes et des risques prévisibles. Elle constitue, de ce point de vue, une avancée dans le sens de la conformité aux prescriptions de l'article L. 1122-1 du code de la santé publique. Néanmoins, elle peut provoquer un choc important chez ses destinataires.

La mission a pu vérifier que le consentement des deux parents avait été recueilli pour l'unique patient inclus à ce jour.

En conclusion du contrôle opéré à l'hôpital Necker en tant que centre investigateur, il n'est pas apparu d'anomalie significative dans le respect des dispositions de la loi Huriet.

Anne AMSON

Dr Sylvain PICARD

**Annexe n°5 - Compte rendu d'une mission effectuée auprès de l'hôpital
Avicenne concernant la prise en charge sanitaire et l'inclusion dans des
essais thérapeutiques d'enfants atteints d'un cancer
- rapport définitif -**

présenté par

Mme Anne Amson et M. le docteur Sylvain Picard

Membres de l'Inspection générale des affaires sociales

*Rapport n°2001-142
Février 2002*

UNITE FONCTIONNELLE D'ONCOLOGIE MEDICALE DE L'ADOLESCENT ET DU JEUNE ADULTE DE L'HÔPITAL AVICENNE

Personnes rencontrées

M. Bilis, directeur de l'hôpital

M. le Pr. Breau, chef du service d'oncologie médicale

Mme le Dr N. Delépine, responsable de l'unité fonctionnelle d'oncologie médicale de l'adolescent et du jeune adulte

M. le Pr Krivitzky, président du comité consultatif médical

M. le Pr. Cupa, chef du département anesthésie-réanimation

1. Caractéristiques de l'unité fonctionnelle d'oncologie médicale de l'adolescent et du jeune adulte de l'Hôpital Avicenne en matière de prise en charge sanitaire d'enfants atteints d'un cancer

A la suite de la fermeture du service d'oncologie pédiatrique de l'hôpital Robert Debré en 1998 il a été décidé que son activité purement pédiatrique serait prise en charge par le service d'oncologie de l'hôpital Trousseau et que les adolescents et adultes jeunes seraient orientés vers une unité fonctionnelle créée à cet effet à l'hôpital Avicenne.

La création à l'hôpital Avicenne de cette unité s'inscrivait dans la perspective de concrétiser un projet plus vaste de développement d'un pôle oncologique dans cet établissement.

La fiche de mission et de structure de cette unité fonctionnelle a reçu un avis favorable de la Commission Médicale d'Etablissement de l'AP-HP le 9 février 1999 et a donné lieu à une délibération favorable du Conseil d'Administration de l'AP-HP le 26 mars 1999.

Cette fiche de mission et de structure avait fixé les capacités de l'unité à 7 lits d'hospitalisation complète et 2 places d'hôpital de jour et stipulait que "l'activité transférée au CHU d'Avicenne prendra en charge les adolescents de 15 ans et plus et les jeunes adultes. Toute dérogation à ces conditions d'âge devra faire l'objet d'un avis favorable du chef de service et de l'accord du directeur".

Il était précisé dans ce même document la raison de la restriction d'âge des patients admis dans cette unité : l'hôpital d'Avicenne "hôpital d'adultes ne possède pas les moyens structurels nécessaires...pour assurer en toute sécurité la prise en charge d'adolescents moins âgés".

L'unité était placée sous l'autorité du chef de service d'oncologie adulte de l'hôpital Avicenne, le Pr BREAU.

1.1 Installation actuelle de l'unité

L'implantation de l'unité a été réalisée au 4^{ème} étage du Bâtiment Charcot dans une aile prélevée sur le service de rhumatologie.

L'activité de l'unité ayant rapidement dépassé les volumes prévus, des problèmes sont survenus en raison de l'exiguïté des surfaces. Aussi, à partir de l'été 2001, une pièce supplémentaire du service de rhumatologie a été affectée à l'unité pour améliorer notamment les conditions de fonctionnement de son activité d'hôpital de jour.

En novembre 2001, l'unité disposait donc de 404,80 m² répartis comme suit :

- six bureaux dont la surface du plus petit est de 6 m², celle du plus grand est de 8 m² ;
- trois chambres à 1 lit d'une surface de 14,2 m² ;
- deux chambres à 1 lit de 11,2 m² disposant d'un système de sas (dont les surfaces ne sont pas comprises dans les 11,2m²) ;
- deux chambres à deux lits de 23,1 m² ;
- une chambre pour les deux places d'hôpital de jour de 23,7 m² ;
- une pièce de 25 m² dédiée aux activités scolaires et lieu de vie ;
- une pièce dite de détente de 16,3 m² ;
- une pièce équipée d'un vidoir, une pièce de réserve, une pièce de 17,7 m² pour le poste de soins et de 7,3 m² pour la préparation des médicaments ;
- une salle de bains-douches de 16 m² ;
- un local d'accueil de 18 m².

Toutes les chambres disposent d'un WC de 2 m².
Deux chambres sont équipées de flux laminaires.

Ces locaux sont répartis de part et d'autre d'un couloir dont la surface est de 65,25 m².

La surface des chambres et leur équipement sanitaire n'appellent pas de remarques particulières, sous réserve du respect de leur capacité théorique.

En revanche, la surface des locaux destinés à la détente et à l'accompagnement éducatif des enfants est totalement insuffisante.

La présence des parents dans le service, qui apparaît comme une nécessité dans une unité qui soumet des enfants à des traitements itératifs, pénibles et s'étendant sur une longue durée, est rendue très problématique en raison de l'insuffisance de surfaces disponibles. Aux heures de présence maximale des parents, c'est parfois le couloir qui constitue le seul lieu de vie disponible susceptible de les accueillir. Les locaux de cette unité sont conçus pour héberger des activités d'hospitalisation d'adultes et sont inadaptés à des activités d'hospitalisation d'enfants de moins de quinze ans.

Les surfaces des bureaux des médecins sont également très insuffisantes. Le bureau de 7,7 m² de la responsable de l'unité ne lui permet pas, à titre d'exemple, de recevoir deux parents dans des conditions de confort satisfaisantes. Outre l'inconfort qui en découle inexorablement pour les intéressés, cette exiguïté ne facilite pas les contacts avec les familles.

1.2 Effectifs médicaux de l'unité

L'unité a été placée dès l'origine sous l'autorité du Pr BREAU, chef du service d'oncologie médicale adulte de l'hôpital Avicenne.

Il faut noter que le Pr BREAU a, par courrier en date du 4 juillet 2001 adressé au directeur général de l'AP-HP, manifesté sa volonté de ne plus assurer la responsabilité de cette unité fonctionnelle et demandé qu'elle ne soit plus rattachée à son service. Ce courrier n'avait pas reçu de réponse au moment des investigations de la mission d'inspection générale.

La responsable de l'unité est le docteur Nicole DELEPINE, praticien hospitalier temps plein, possédant la compétence en pédiatrie.

En outre, les effectifs médicaux comprennent :

- un praticien adjoint contractuel temps plein,
- quatre attachés associés non spécialistes pour un total de 12 vacations hebdomadaires,
- un attaché spécialiste en pédiatrie pour 5 vacations hebdomadaires,
- un faisant fonction d'interne.

1.3 Activité de l'unité

L'inspection générale de l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris a procédé en mars 2001 à une analyse des admissions dans l'unité sur la période s'étendant de la date de son ouverture le 1^{er} janvier 1999 au mois de mars 2001.

Elle a ainsi pris en compte les **156 patients** qui ont été admis dans l'unité pendant cette période. Leur répartition par classe d'âge est la suivante :

Tableau n°1 : répartition par classe d'âge des patients admis dans l'unité fonctionnelle d'oncologie médicale de l'adolescent et du jeune adulte d'Avicenne de janvier 1999 à mars 2001 (source : Direction de l'inspection générale de l'AP-HP)

Classes d'âge	Nombre de patients admis	Pourcentages
Moins de 1 an	0	0 %
De 1 à 6 ans	13	8 %
De 6 à 10 ans	15	10 %
De 10 à 13 ans	22	14 %
De 13 à 15 ans	19	12 %
Plus de 15 ans	87	56 %

La mission d'inspection générale des affaires sociale a effectué le 20 novembre 2001 sa propre enquête auprès du service des admissions de l'hôpital d'Avicenne en prenant en compte les **133 patients** admis au cours des années 1999 et 2000 dans l'unité, quels que soient, par ailleurs, leur nombre de séjours et leur durée. Les tranches d'âge se répartissent comme suit :

Tableau n°2 : répartition par classe d'âge des patients admis dans l'unité fonctionnelle d'oncologie médicale de l'adolescent et du jeune adulte d'Avicenne de janvier 1999 à décembre 2000

Classes d'âge	Nombre de patients admis	Pourcentages
Moins de 1 an	0	0 %
De 1 à 6 ans	13	10 %
De 6 à 10 ans	12	9 %
De 10 à 13 ans	20	15 %
De 13 à 15 ans	19	14 %
De 15 à 19 ans	51	38 %
Plus de 19 ans	18	13 %

De ces deux tableaux se dégagent clairement quelques constats :

- la tranche d'âge des plus de 15 ans représente un peu plus de 50 % des patients ;
- la tranche d'âge de 1 à 10 ans représente un peu moins de 20 % des patients.

En outre, la mission a isolé parmi les 133 patients, ceux qui ont effectué un ou des séjours au cours de l'année 2000 et qui n'en avaient pas effectué en 1999. Ces **40 patients** représentent donc, pour l'essentiel, les **nouveaux patients** pris en charge par l'unité au cours de l'année 2000. Les tranches d'âge correspondantes figurent ci-dessous.

Tableau n°3 : répartition par classe d'âge des “ nouveaux ” patients admis dans l'unité fonctionnelle d'oncologie médicale de l'adolescent et du jeune adulte d'Avicenne en 2000

Classes d'âge	Nombre de patients	Pourcentages
Moins de 1 an	0	0%
De 1 à 6 ans	5	12,5 %
De 6 à 10 ans	6	15 %
De 10 à 13 ans	8	20 %
De 13 à 15 ans	11	27,5 %
De 15 à 19 ans	10	25 %
Plus de 19 ans	0	0%

De ce tableau qui doit, comme indiqué supra, être interprété avec prudence compte tenu des faibles effectifs en cause, se dégage une tendance au rajeunissement des patients. Les plus de 15 ans représentaient 51 % des patients ; les nouveaux patients de plus de 15 ans ne sont plus que 25 %. Les patients âgés de 10 ans et moins représentaient 19 % des effectifs ; ils représentent 27,5 % des nouveaux patients.

Les taux d'occupation des 7 lits d'hospitalisation complète et des 2 places d'hôpital de jour de l'unité n'ont pas été étudiés par la mission d'inspection générale puisque l'unité est de création récente et que ses capacités ont été modifiées officieusement en 2001. De surcroît, les patients sont parfois hospitalisés en hôpital de jour ou en hospitalisation complète en fonction des places disponibles dans ces deux sections et font l'objet, éventuellement (mais non constamment), d'une régularisation rétroactive. L'analyse de ces taux d'occupation à partir des données disponibles ne présenterait donc pas une fiabilité suffisante pour évaluer les difficultés de l'unité.

Dans l'ensemble, il est néanmoins possible d'affirmer que l'unité fonctionne le plus souvent en état de suroccupation. Une note du directeur de l'hôpital Avicenne au directeur de cabinet du directeur général de l'AP-HP en date du 13 juin 2001 indique que “ pour les 7 lits prévus officiellement, il n'est pas rare que 10 voire 11 lits soient réellement occupés en hospitalisation complète, à quoi s'ajoute l'activité de l'hôpital de jour ”.

Ce constat est confirmé par les sondages rétrospectifs que la mission d'inspection générale a effectués sur le nombre de malades présents dans l'unité au cours des mois de septembre et octobre 2001. Cette suroccupation quasi-permanente crée, d'ailleurs, régulièrement des problèmes au niveau de l'admission en urgence de patients suivis par l'unité et dont l'état se décompense pour une raison ou une autre. En outre, des parents se sont plaints de “ durées d'attente pour recevoir les chimiothérapies allant de plusieurs heures à quelques jours, l'équipe soignante faisant sortir les moins malades des enfants afin de prodiguer des soins aux entrants ”.

1.4 Pathologies traitées dans l'unité

La fiche de mission et de structure de l'unité fonctionnelle d'oncologie médicale de l'adolescent et du jeune adulte qui a été soumise et approuvée aux instances consultatives et décisionnelles en 1998 et 1999 indiquait que "cette unité prendra en charge les tumeurs solides et les sarcomes des parties molles".

Les sondages opérés par la mission d'inspection générale n'ont pas relevé d'anomalies à cet égard concernant les pathologies des patients pris en charge :

- tumeurs des os
- sarcomes des parties molles : rhabdomyosarcomes, schwannomes...
- tumeurs cérébrales : médulloblastomes et gliomes
- tumeurs endocriniennes

Les actes chirurgicaux nécessaires sont réalisés par des chirurgiens qui sont les correspondants du docteur Nicole Delépine. Outre son mari, le docteur Gérard Delépine, qui intervient essentiellement sur les parties osseuses soit à l'hôpital Henri Mondor, soit dans un établissement de santé privé (clinique du Bois d'Amour à Drancy, La Providence à Antony), une grande partie des interventions sont réalisées dans les hôpitaux Foch, Avicenne (chirurgie viscérale, thorax) et St Louis (stomatologie). Cette liste n'est pas exhaustive.

1.5 Les procédures d'admission des patients de moins de quinze ans

Comme il a été indiqué précédemment, la fiche de structure de l'unité fixait l'âge minimal des patients admis à quinze ans et précisait d'emblée que "l'hôpital Avicenne, hôpital d'adultes, ne possède pas les moyens structurels nécessaires (service hospitaliers et de réanimation, services du plateau technique, radiologie, laboratoires, endoscopie,...) pour assurer en toute sécurité la prise en charge d'adolescents moins âgés".

" Toute dérogation à ces conditions d'âge devra faire l'objet d'un avis favorable du chef de service et de l'accord du directeur ".

L'éventualité de l'accueil d'enfants jeunes avait d'ailleurs fait l'objet de débats au sein du comité consultatif médical du CHU d'Avicenne du 18 novembre 1998, dont le procès-verbal est le reflet. Un membre du comité s'est, à titre d'exemple, interrogé " sur la contradiction qui existe dans cette fiche où il est dit qu'une dérogation pourra être obtenue pour l'accueil des patients de moins de quinze ans mais que l'hôpital ne dispose pas des moyens pour le faire ".

Un autre chef de service " informe que le chef du service de l'anesthésie réanimation lui a écrit pour lui préciser qu'il n'était aucunement question pour lui de prendre en charge des enfants de moins de quinze ans ".

Les assurances ayant été données à la communauté médicale du caractère " tout à fait exceptionnel " de l'accueil de jeunes patients et de l'efficacité, à cet égard de la procédure mise en place (accord du directeur sur avis du chef de service), la fiche a été adoptée à la majorité des membres du comité consultatif médical.

La situation a, en fait, très vite évolué puisque, suite à une question orale posée au Sénat en 1998 par Madame Nicole BORVO, sénatrice, il a été précisé dans la réponse du représentant du Gouvernement que " s'agissant des enfants plus jeunes (en dessous de quinze ans) qui ont déjà commencé des traitements lourds avec ce médecin (le docteur Nicole DELEPINE), il paraît souhaitable qu'ils puissent continuer à être suivis par ce médecin ".

Aussi, les malades de moins de quinze ans figurant dans la file active des patients suivis antérieurement à

l'hôpital Robert Debré - mais seulement ceux-là - , pouvaient continuer à être pris en charge à l'hôpital Avicenne sans avoir à satisfaire à la procédure dérogatoire mise en place.

En réalité, il est apparu rapidement que la procédure était mal respectée dans un grand nombre de cas. Le président du comité consultatif d'Avicenne et le Pr BREAU ont donc appelé l'attention du directeur général de l'AP-HP sur le dysfonctionnement qui en résultait.

Cette initiative a amené le directeur général à demander en novembre 2000 un audit sur les procédures d'admission à la direction de l'inspection générale de l'AP-HP.

Le rapport de cette inspection générale remis en mars 2001 confirme le non respect de la procédure : celle-ci n'a été mise en oeuvre que pour un patient sur quarante six pour la période auditée. Il observe en conclusion que " l'analyse des classes d'âge des patients admis montre l'étendue – de 2 à plus de 35 ans – des âges pris en charge au sein d'une même unité. Ces hospitalisations, en un même espace géographique, de patients appartenant à des âges de la vie – petite enfance, enfance, adolescence, jeunes adultes, adultes – si différents, ne vont pas plus dans le sens de la mission de cette unité telle que l'a voulu la fiche de mission et de structure que dans celui des orientations ministérielles sur l'hospitalisation tant des enfants que des adolescents.

En outre et principalement, la mission s'interroge sur la sécurité des soins qu'un hôpital prévu pour la prise en charge de patients adultes est à même d'offrir à de tous jeunes enfants. ”

A la suite de la remise de ce rapport, le directeur général a, par note en date du 26 avril 2001, rappelé au chef de service les conditions d'admission à titre dérogatoire des patients âgés de moins de quinze ans.

Dans sa réponse en date du 4 juillet 2001, le Pr BREAU reconnaît que " ces conditions n'avaient jamais été respectées et ne le sont toujours pas. Le docteur N. DELEPINE, pédiatre, n'accepte pas non plus le caractère exceptionnel de telles admissions ". Devant cet état de fait, le Pr BREAU indique dans ce courrier qu'il ne veut plus assurer la responsabilité de cette unité fonctionnelle.

1.6 Le site internet de l'unité

Un site internet sous l'adresse : <http://oncologie-pediatrique.ap-hop-paris.fr> a été consulté par la mission d'inspection générale les 1^{er} et 5 octobre 2001.

Sur certains écrans, des comparaisons établies selon une méthodologie contestable font état de résultats thérapeutiques particulièrement favorables obtenus par l'unité.

Ces affirmations ont provoqué une certaine émotion dans les milieux professionnels concernés qui en récusent la réalité et qui les interprètent comme une forme de désinformation appliquée à leur propre activité.

On notera, à titre d'exemple, dans un alinéa intitulé : **la spécificité de l'unité** un affichage de résultats très favorables obtenus dans le traitement de " l'Ewing et l'ostéosarcome " dont il est précisé qu'ils s'appliquent " chez les patients pris en première main ". Cette dernière affirmation aurait certainement justifié quelques explications compte tenu de ce qu'elle peut laisser supposer au lecteur non averti au sujet des patients d'abord pris en charge par d'autres équipes médicales.

De la même façon, sur un autre texte du même site, l'affichage d'une " *espérance de guérison* du traitement de l'Ewing de l'enfant de 96 % à 10 ans " utilise un indicateur qui n'est pas défini dans le texte et donc sujet à interprétation. Rien n'indique que l'espérance de guérison soit identique au taux de survie. S'agissant des taux de survie publiés sur cette maladie par la presse médicale française ou la littérature internationale, la mission procède au constat qu'ils sont malheureusement largement inférieurs au chiffre cité ci-dessus.

Enfin, l'affirmation : “ L'inclusion dans un protocole multicentrique diminue les chances de guérison de 20 à 30% ” apparaît tendancieuse dans la mesure où elle semble appliquer les mêmes chiffres ou les mêmes méthodes de calcul à la probabilité de guérison d'un malade donné et à ceux de résultats de survie d'études multicentriques. On peut concevoir l'émotion soulevée par une telle affirmation chez les parents d'enfants malades.

Sur un plan général, il est permis de s'interroger sur la légitimité de la démarche qui consiste à comparer les résultats d'études dont certaines ont été réalisées sur de petits effectifs et sans se soumettre aux critères scientifiques habituellement requis par la communauté scientifique internationale pour garantir une meilleure qualité des données.

La responsabilité de l'unité

Lors de sa création, l'unité a été placée sous l'autorité du Pr BREAU, chef du service d'oncologie médicale de l'hôpital Avicenne.

Il faut noter que le Pr BREAU exerce une activité d'oncologie adulte et que son service est situé dans un bâtiment différent de l'unité fonctionnelle d'oncologie médicale de l'adolescent et du jeune adulte (bâtiment Larrey A).

L'exercice de cette autorité semble avoir revêtu un caractère symbolique, voire même purement théorique.

La mission n'a quasiment pas trouvé de traces objectives de l'intervention du Pr BREAU dans l'unité fonctionnelle d'oncologie médicale de l'adolescent et du jeune adulte. Son nom, pas plus que son service ne sont mentionnés sur le papier à en-tête utilisé par les médecins de l'unité.

Il faut, en outre, noter que ce papier intitule l'unité " Unité d'oncologie de l'enfant et de l'adolescent et de pharmacologie clinique oncologique ", ce qui ne correspond pas à la structure créée par le conseil d'administration de l'AP-HP en sa séance du 26 mars 1999 : Unité fonctionnelle d'oncologie médicale de l'adolescent et du jeune adulte.

Certains textes accessibles sur internet font d'ailleurs état " de l'équipe multidisciplinaire d'oncologie pédiatrique de l'hôpital Avicenne ou du service du Dr N. Delépine ".

2. Recherches entrant dans le cadre de la loi Huriet

La responsable de l'unité fonctionnelle a indiqué que l'unité ne participait à aucune recherche qui entrerait dans le cadre de la loi Huriet.

Cependant, la présentation sur Internet de l'activité de l'unité fonctionnelle d'oncologie médicale de l'adolescent et du jeune adulte faisait état, en octobre 2001, dans un alinéa intitulé : *Recherche*, d'activités décrites comme :
" - la mise au point de nouveaux protocoles thérapeutiques dans le domaine des sarcomes des os, des parties et des tumeurs cérébrales.

-étude pharmacocinétique des médicaments anticancéreux en vue d'une application pratique à l'adaptation individuelle des posologies avec bénéfice direct pour les patients. "

La mission s'interroge sur la possibilité de procéder à ce type d'investigations sans les placer dans le cadre de la loi Huriet.

Anne AMSON

Dr Sylvain PICARD

OBSERVATIONS DE L'ASSISTANCE PUBLIQUE-HOPITAUX DE PARIS

REPONSES EN RETOUR DE LA MISSION IGAS

Installation actuelle de l'unité (locaux)

Le rapport de l'Inspection fait état de ce que la surface des chambres d'hospitalisation et de leur équipement sanitaire n'appelle pas de remarques particulières, mais qu'en revanche la surface destinée à la détente et à l'accompagnement éducatif des enfants est totalement insuffisante.

Ceci appelle deux précisions :

- L'admission d'enfants de moins de 15 ans dont la présence nécessite effectivement des locaux et structures d'accueil parental et éducative devrait normalement ne se faire que de façon minoritaire et par dérogation. Ceci est d'ailleurs souligné dans le rapport : “ les locaux de cette unité sont conçus pour héberger des activités d'hospitalisation d'adultes et sont inadaptés à des activités d'hospitalisation d'enfants de moins de 15 ans ”.
- La réalité de l'activité est sensiblement différente du principe initial figurant dans la fiche de mission et de structure de l'unité.

Ceci renvoie au point touchant l'admission de patients.

L'observation de la mission quant à l'insuffisance de la surface destinée à la détente et à l'accompagnement éducatif des enfants s'appliquait à la situation de fait constatée au moment de l'inspection. Si les recommandations relatives à l'application de la fiche de mission et de structure de l'unité étaient mises en œuvre, cette observation n'aurait effectivement plus de fondement.

Occupation des lits

Il est exact que l'unité (7 lits d'hospitalisation et 2 places d'hôpital de jour) est souvent en sur-occupation, les deux places de jour se transformant en lits d'hospitalisation complète. Ce phénomène n'est guère maîtrisable par qui que ce soit d'autre que le praticien responsable de l'unité, dans la mesure où en plus des admissions programmées, l'équipe médicale doit devoir admettre des patients en urgence et ce à diverses heures du jour et même de la nuit.

Les incitations visant à ce qu'en cas de sur-occupation, les patients les plus âgés soient hospitalisés dans un autre service de l'hôpital, n'ont jamais pu être mises en pratique.

La mission estime que la suroccupation peut être corrigée, non par le refus d'accepter des malades en urgence, mais par une application plus stricte de la fiche de mission et de structure.

L'admission d'enfants de moins de 15 ans

Le problème est bien connu et a déjà été traité à plusieurs reprises. Les patients de moins de 15 ans représentent près de la moitié des admissions du service.

Remarque : A la suite de l'audit effectué par la mission de l'inspection générale de l'AP-HP, sur les procédures d'admission dans l'unité d'oncologie de l'adolescent et du jeune adulte, parallèlement au rappel fait par le Directeur général de l'AP-HP au directeur de l'hôpital et au chef de service de veiller à l'application des conditions prévues dans la fiche de structure pour l'admission de patients de moins de 15 ans, il a été aussi recherché au niveau local par le directeur de l'hôpital des solutions pour améliorer la situation existante.

En particulier pour leur sécurité, il a été demandé au Docteur Delépine de veiller à ce que toutes les hospitalisations de jeunes enfants soient organisées, en concertation avec les parents, dans un hôpital de l'AP-HP disposant de structures médicales et d'un environnement pédiatrique.

Dans les faits, l'admission des mineurs de moins de 15 ans donne lieu depuis 2001 à une autorisation d'admission, à titre dérogatoire par le directeur. L'avis du chef de service n'est plus sollicité car d'une part, le Professeur Breau a manifesté sa volonté de ne plus être le chef de service de rattachement de cette unité, et, d'autre part, ceci n'était pas réalisable en pratique, compte tenu du mode d'arrivée des patients dans le service : présence physique de l'enfant et de ses parents dans l'unité en dehors des heures et jours "ouvrables", avant que la procédure administrative d'admission soit entreprise.

Lorsqu'il s'agit de patients très jeunes (moins de 10 ans) ou lorsque l'occupation de l'unité est déjà complète, la remarque en est faite par la direction au praticien de l'unité qui donne une justification d'ordre médical.

Dont acte.

Le site internet de l'unité

Au sujet du site internet de l'unité, il convient d'indiquer, qu'à la suite d'une observation écrite du directeur de l'Institut Gustave Roussy adressée au Directeur général de l'AP-HP, sur le contenu de l'information médicale donnée sur ce site, une enquête a été diligentée par l'inspection générale de l'AP-HP en octobre 2001 et le site a été suspendu à titre transitoire.

Les conclusions du rapport définitif de l'inspection de l'AP-HP soulignent notamment le caractère non déontologique de la présentation de certaines informations présentes sur le site, dont l'appréciation appartient au Conseil de l'ordre des médecins.

Au vu des conclusions du rapport, le Directeur général de l'AP-HP a décidé d'interroger la Ministre de l'Emploi et de la Solidarité sur l'opportunité de saisir le Conseil de l'ordre des médecins sur ce dossier.

Vu.

La responsabilité de l'unité

Compte tenu du souhait du Professeur Breau de ne plus assumer la responsabilité de l'unité fonctionnelle de l'adolescent et du jeune adulte, une solution de rattachement de cette unité est actuellement recherchée, en lien avec la communauté médicale de l'hôpital et la discipline.

Dont acte.

Recherches entrant dans le cadre de la loi Huriet

Concernant l'applicabilité des dispositions relatives au Livre II bis du Code de la santé publique aux deux activités mentionnées dans le rapport une demande de renseignements va être adressée à Madame le Docteur Delépine afin de déterminer si ces activités peuvent être caractérisées comme des recherches biomédicales au sens de la loi du 20 décembre 1988.

Date et signature :

Vu.

**Annexe n°6 - Compte rendu d'une mission effectuée auprès de l'Institut
Gustave Roussy concernant la prise en charge sanitaire et l'inclusion dans
des essais thérapeutiques d'enfants atteints d'un cancer
- rapport définitif -**

présenté par

Mme Anne Amson et M. le docteur Sylvain Picard

Membres de l'Inspection générale des affaires sociales

*Rapport n°2001-143
Février 2002*

DEPARTEMENT DE PEDIATRIE DE L'INSTITUT GUSTAVE-ROUSSY (IGR)

Personnes rencontrées

Pr T. Tursz, directeur de l'IGR

M. B. Martin, secrétaire général de l'IGR

Pr M. Marty, directeur de la recherche thérapeutique (DRT)

Dr F. Pein, sous-directeur à la DRT

Dr N. Bedairia, service d'assurance qualité à la DRT

Mme D. Meunier, service de coordination et gestion de la recherche (SCGR)

Mme M. Bellune, DRT

Dr C. Kalifa, assistante du chef du département de pédiatrie

Dr O. Oberlin, assistante du chef du département de pédiatrie

Dr C. Rodary, statisticienne au département santé publique (ancien département de biostatistique)

Mme N. Dupouy, technicienne d'études cliniques (TEC)

SOMMAIRE du rapport

1. Caractéristiques du département de pédiatrie en matière de prise en charge sanitaire d'enfants atteints d'un cancer.....	65
1.1	Capacité et personnel. 65
1.2	Activité du service. 65
2. Recherches entrant dans le cadre de la loi Huriet.....	67
2.1	Essais et études en cours en oncologie pédiatrique. 67
2.1.1.....	Organisation générale. 67
2.1.2.....	Liste des essais et études répertoriés "loi Huriet". 67
2.1.3.....	Financement de ces essais. 70
2.2	Contrôle des conditions de réalisation des protocoles OS94 et EW97. 71
2.2.1.....	L'IGR promoteur. 71
2.2.2.....	L'IGR centre investigateur. 74
3. Eléments concernant la société IgR &D.....	76
3.1	Conditions de création d'IgR &D. 76
3.1.1.....	Eléments sur le statut juridique de l'IGR. 76
3.1.2.....	Objectifs de la création d'IgR&D. 77
3.1.3.....	Etapas successives au sein de l'IGR ayant conduit à cette création. 77
3.2	Statuts de la société. 79
3.3	Activité d'IgR&D. 80
CONCLUSION.....	81

1. Caractéristiques du département de pédiatrie en matière de prise en charge sanitaire d'enfants atteints d'un cancer

1.1 Capacité et personnel

Capacité : 35 lits d'hospitalisation complète
8 places d'hôpital de jour

Taux d'occupation du service en 2000 : 68,3% en hospitalisation complète ; 29,8% en hôpital de jour.

Effectifs médicaux au 1^{er} novembre 2001 :

- 5,5 équivalent temps plein (ETP) de praticiens spécialistes des centres de lutte contre le cancer (CLCC)
- 1 praticien spécialiste des CLCC pour 1 vacation hebdomadaire
- 2 ETP praticiens assistants spécialistes des CLCC
- 1 praticien des CLCC pour une demi-journée toutes les 2 semaines
- 1 résident des CLCC temps plein
- 1 chef de clinique
- 3 internes de spécialité + 1 interne de CHU

Les locaux du service sont dans un état satisfaisant.

1.2 Activité du service

L'évolution du " recrutement " de malades par le département de pédiatrie a été le suivant :

Tableau n°1 : évolution sur 4 ans du recrutement du département de pédiatrie (source : IGR)

	Total	dont affections malignes
1997	483	355
1998	446	291
1999	399	289
2000	424	331

La répartition des affections traitées dans le service a évolué. Il traitait davantage de leucémies, tumeurs du rein et néphroblastomes il y a 15 ans. Compte tenu des progrès thérapeutiques accomplis et de la diffusion des bonnes pratiques, ces cancers sont de plus en plus pris en charge, en première poussée, dans les CLCC ou CHU de proximité. L'IGR conserve un recrutement particulier pour les cas difficiles pour lesquels sont envisagés une intensification des traitements.

La répartition des affections est la suivante :

Tableau n°2 : affections enregistrées pour les malades inscrits en 2000 (source : IGR)

Type d'affection	Nombre de malades	% des nouveaux inscrits
Tumeurs neurologiques	105	24,8%
Sarcomes	82	19,4%
Autres	71	16,8%
Os et cartilage	66	15,6%
Neuroblastomes	38	9,0%
Lymphomes	35	8,3%
Néphroblastomes	26	6,1%
Total	423	100,0%

Sur le plan géographique, les patients recensés en 2000 étaient issus d'abord de la région parisienne (44%), ensuite de province (33%), de l'étranger (15%), enfin des DOM-TOM (8%).

Il est par ailleurs signalé qu'il n'y a pas de service de chirurgie infantile à l'IGR. L'IGR travaille donc en collaboration avec des services de chirurgie d'autres hôpitaux.

➤ Traitement des plaintes

Le rapport d'activité pour 2000-2001 de la commission de conciliation fait état de 93 réclamations parvenues à la direction en 2000, sous diverses formes (courrier majoritairement, mais aussi téléphone, assignation, questionnaire de sortie, cahier de suggestions) pour l'ensemble de l'IGR. Les réclamations ne sont pas répertoriées par département ; cependant, leur objet étant indiqué, il est possible d'estimer à 4 ou 5 celles qui concernent le département de pédiatrie.

L'IGR a communiqué à la mission les documents relatifs à deux outils mis récemment en place pour prévenir les litiges et améliorer le mode d'information des patients :

- un Guide méthodologique sur l'accès aux informations d'ordre médical et au respect du secret professionnel, rédigé par le service des affaires juridiques ; l'objectif de ce document, présenté à la commission de conciliation du 10 novembre 2000, est de permettre au personnel médical et paramédical de répondre à tous types de demandes en respectant les règles de droit en vigueur ;
- un espace dédié à l'information et à l'échange avec les patients atteints d'un cancer et leurs proches a commencé à fonctionner au printemps 2001, à l'initiative de la Ligue nationale contre le cancer, et en partenariat avec le groupe SANOFI-Synthélabo. Les premières réunions ont semblé répondre à une forte attente des patients.

2. Recherches entrant dans le cadre de la loi Huriet

2.1. Essais et études en cours en oncologie pédiatrique

2.1.1 Organisation générale

Dans le cadre de la mission de recherche de l'IGR, ses services participent à de nombreuses études cliniques, avec des niveaux d'implication différents selon les études - fonctions de promoteur, d'investigateur coordonnateur, ou seulement d'investigateur.

La fonction de promoteur d'un essai est actuellement assurée, au sein de l'IGR, par la direction de la recherche thérapeutique, chargée de la conception des essais, de la gestion des données et de leur exploitation.

Tout projet fait l'objet, avant de débiter, d'une évaluation préalable par une structure transversale, la commission des essais thérapeutiques (CET). Cette commission, créée en janvier 1990, était initialement chargée du contrôle de la faisabilité pratique des études et des aspects éthiques des programmes lui étant soumis. En 1998, trois nouvelles fonctions lui ont été confiées : une évaluation scientifique des protocoles, pour vérifier leur cohérence avec la stratégie de l'IGR, une évaluation économique exhaustive, une démarche de traçabilité pour assurer un suivi précis des nombreuses études menées. Dans ce cadre, la CET est chargée de veiller à 3 points : l'absence de redondance des essais au sein des pathologies en fonction des principaux critères d'inclusion, la qualité scientifique et méthodologique de l'essai, l'application de la loi Huriet.

La mission a pris bonne note des moyens mis en place par l'IGR depuis 2 ou 3 ans, pour améliorer la mise en place et le suivi des essais, tels que :

- des moyens humains supplémentaires avec les attachés de recherche clinique sur CDD ou CDI de l'IGR,
- des outils développant la traçabilité - base COMETH sur le suivi des essais - ou méthodologiques - " charte des essais cliniques de l'Institut Gustave Roussy " (version du 30 avril 1999),
- la mise en place d'une unité de pharmacovigilance.

2.1.2 Liste des essais et études répertoriés "loi Huriet"

- 110 essais thérapeutiques étaient " activés " (c'est-à-dire en cours d'inclusion ou en attente d'inclusion) au 31/12/2000 à l'IGR. L'IGR était promoteur de 19 d'entre eux. 18 essais étaient conduits à la même date dans le département de pédiatrie, soit 16% de l'ensemble. L'IGR était promoteur de 6 de ces 18 essais (32%).

Tableau n° 3 : liste des essais thérapeutiques relevant de la loi Huriet activés à la date du 31 décembre 2000 (source : bureau de la Cometh, IGR)

TITRE DE L'ESSAI	Type d'essai	Investigateur principal IGR	Promoteur	Activation/fin prévue Nombre d'inclus à l'IGR
Etude de phase I de la daunorubicine liposomale intraveineuse "DAUNOXOME" dans les tumeurs solides de l'enfant réfractaires ou en rechute. Etude conjointe UKCCSG-NAG/SFOP	I/II	Pein	Centre Léon Bérard	Janv. 1999/déc 2000. IGR : 4
Etude de phase II de THIOTEPA à haute dose suivi d'une réinjection de cellules souches périphériques dans les tumeurs réfractaires ou en rechute chez l'enfant. TTP99	II	Valteau-Couan	Centre Léon Bérard	Mai 1999/mai 2003. IGR : 5
IRINOTECAN (CPT11 ou CAMPTO r) chez les enfants et les adolescents présentant un rhabdomyosarcome ou une tumeur primitive neuroectodermique du système nerveux central ou un neuroblastome, réfractaire ou en rechute. CPT V241. Indication : rhabdomyosarcome	II	Vassal	Rhône Poulenc Rorer	Déc. 1999/juin 2001 IGR : 2
Id avec indication : neuroblastome	id	id	id	id ; IGR : 6
Id avec indication : cerveau	id	id	id	id ; IGR : 2
Essai thérapeutique associant de façon concomitante la radiothérapie et le TOPOTECAN chez les enfants atteints de tumeur maligne du tronc cérébral. RT-TPT-01	II	Kalifa	Centre Alexis Vautrin	Activée le 1/7/2000 En attente d'inclusion IGR au 31/12/2000
Essai randomisé de chimiothérapie préopératoire de sarcomes ostéogènes comparant la réponse histologique après méthotrexate à haute dose associé soit à la doxorubicine soit à l'étoposide-ifosfamide. OS94	III	Kalifa	IGR	Juin 1994/juin 2001 IGR :37
Etude MMT95 pour les rhabdomyosarcomes et les autres tumeurs malignes des parties molles	III	Oberlin	IGR	Juil. 1995/juin 2001 IGR :10
Traitement des leucémies et lymphomes à cellules B matures de l'enfant, FAB LMB 96 ; indication lymphomes	III	Patte	IGR	Avril 1996/juin 2001 IGR :33
Id, FAB LMB 96 ; indication lymphomes et leucémies.	id	id	id	id ; IGR :12
Essai randomisé en double aveugle comparant en analgésie contrôlée par le patient (ACP) la morphine à la péthidine dans le traitement chez l'enfant de la douleur des mucites sévères secondaires à la chimiothérapie	III	Pein	IGR	Mars 2000/sept. 2001 IGR : 3
Protocole international pour le traitement des lymphomes anaplasiques à grandes cellules de l'enfant	III	Brugières	IGR	Oct. 1999/oct. 2005 IGR :1
LCH2 : protocole de traitement des formes graves (groupe 3) d'histiocytoses langerhansiennes de l'enfant	III	Brugières	APHP	Activée en janv. 1996 ; en attente d'inclusion IGR
Protocole de prévention des mucites par le chewing gum chez des enfants recevant de la chimiothérapie. Essai GUM98 de la SFOP	III	Hartmann	CHU de Rennes	Fév. 1999/fév. 2002 IGR : 7
EURO - E.W.I.N.G. 99 : protocole de traitement des tumeurs d'Ewing localisées de risque standard : essai randomisé (R1) avec évaluation médico-économique. FNCLCC99002	III	Oberlin	FNCLCC	Août 1999/juil. 2006 IGR : 2
EURO - E.W.I.N.G. 99 : protocole de traitement des tumeurs d'Ewing localisées de haut risque : essai randomisé (R2) avec évaluation médicoéconomique. FNCLCC99002	id	id	id	id ; en attente d'inclusion IGR

EURO - E.W.I.N.G. 99 : protocole de traitement des tumeurs d'Ewing métastatiques au poumon ou à la plèvre : essai randomisé (pR2) avec évaluation médicoéconomique. FNCLCC99002	id	id	id	id ; IGR : 1
Protocole de traitement des hépatoblastomes et des hépatocarcinomes de l'enfant. Protocole SIOPEL3	III	Brugières	CHU de Besançon	Activée en fév.2000 Attente d'inclusion IGR au 31/12/2000

- Par ailleurs, l'IGR recensait en son sein, au 31 décembre 2000, 35 études que l'Institut estimait soumises à la loi Huriet sans être des essais thérapeutiques, dont 14 menées par le département de pédiatrie (soit 40% du total). Une étude est biologique, les 13 autres sont des évaluations thérapeutiques hors essai, c'est-à-dire des évaluations prospectives d'un traitement en dehors d'un essai de phase III randomisé ; s'agissant de pathologies rares, l'objectif est de piloter un nouveau traitement avant d'envisager une grande étude randomisée internationale.

Tableau n° 4 : liste des études classées par l'IGR comme "études relevant de la loi Huriet hors essai thérapeutique", activées au 31 décembre 2000 (source : bureau de la Cometh, IGR)

TITRE DE L'ETUDE	Nature	Promoteur	Durée prévue
Etude de l'implication du chromosome 16 dans la tumeur de Wilms.	Etude biologique	INSERM	Mars 1999/fin prévue non précisée
Nephroblastoma clinical trial and study. SIOP 93-01. FNCLCC n°94002	Evaluation thérapeutique hors essai	FNCLCC	Juil. 1993/juin 2003
Protocole thérapeutique pour les lymphomes lymphoblastiques de l'enfant. SFOP LMT96. FNCLCC 96006	Evaluation thérapeutique hors essai	FNCLCC	Mars 1997/mars 2001
Tumeurs germinales malignes cérébrales. Protocole SIOP CNS GCT 96	Evaluation thérapeutique hors essai	FNCLCC	Janv. 1999/janv. 2004
Protocole d'étude prospective de l'histiocytose langerhansienne. Recommandations thérapeutiques. HL97.	Evaluation thérapeutique hors essai	APHP	Mai 1996/avril 2002
Traitement des médulloblastomes non métastatiques sans résidu post-opératoire mesurable, par radiothérapie hyperfractionnée et complément en mode conformationnel chez les enfants de plus de 5 ans. Protocole M-SFOP 1998	Evaluation thérapeutique hors essai	Centre Léon-Bérard	Déc. 1998/déc.2000
EURO - E.W.I.N.G. 99 : protocole de traitement des tumeurs d'Ewing métastatiques en dehors des poumons ou de la plèvre	Evaluation thérapeutique hors essai	FNCLCC	Août 1999/juil. 2006
Traitement des leucémies et lymphomes à cellules B matures de l'enfant, FAB LMB 96, indication lymphomes	Evaluation thérapeutique hors essai	IGR	Avril 1996/juin 2001 IGR :2
Etude européenne des neuroblastomes chez le nourrisson de moins de 12 mois <u>4 items sous le même libellé</u>	Evaluation thérapeutique hors essai	Hôpital des enfants Toulouse	Oct. 1999/oct. 2003
Etude MMT98 pour les rhabdomyosarcomes et les autres tumeurs malignes des parties molles de l'enfant. Tumeurs métastatiques au diagnostic.	Evaluation thérapeutique hors essai	Centre Léon Bérard	Juil. 1999/juil. 2004
Protocole de traitement des hépatoblastomes et hépatocarcinomes de l'enfant. Protocole SIOPEL3.	Evaluation thérapeutique hors essai	CHU de Besançon	Fév. 2000/fév. 2005

2.1.3 Financement de ces essais

Les essais font l'objet d'une analyse financière destinée à séparer les coûts qui auraient été engagés de toute manière par l'Institut pour soigner les patients inclus dans les essais - par exemple, les médicaments qui auraient été administrés en l'absence de toute étude – et les “surcoûts” liés à proprement parler à la recherche. L'IGR essaie de trouver, dans la mesure du possible, des cofinancements pour supporter ces surcoûts, qui peuvent provenir de plusieurs sources : publiques, caritatives, industrielles. Dans le cas où l'IGR est centre investigateur sans être promoteur, le principe de droit commun est que les surcoûts sont supportés par le promoteur.

S'agissant des 4 essais ou études initiés entre 1999 et 2001 en oncologie pédiatrique par l'IGR promoteur, les cofinancements ont été les suivants :

- essai randomisé en double aveugle comparant en analgésie contrôlée par le patient la morphine à la péthidine dans le traitement chez l'enfant de la douleur des mucites sévères secondaires à la chimiothérapie : financement de 483 000 francs, par un PHRC⁴ et par la Fondation de France ;
- protocole international pour le traitement des lymphomes anaplasiques à grandes cellules chez l'enfant : financement de 860 000 francs (subvention de la Ligue nationale contre le cancer, un PHRC étant par ailleurs accordé au CHU de Toulouse) ;
- protocole de chimiothérapie séquentielle conventionnelle et à hautes doses avec thérapie cellulaire des tumeurs cérébrales de type NET à haut risque de l'enfant-évaluation du bénéfice de l'expansion des cellules souches hématopoïétiques : financement de 621 000 francs par un PHRC ;
- étude de phase I/II de l'association CIS-PLATINUM + TEMOZOLOMIDE dans les tumeurs solides malignes de l'enfant réfractaire, en rechute ou sans aucun traitement éprouvé connu : financement de 880 000 francs par SCHERING PLOUGH.

Les deux derniers essais ne figurent pas dans les tableaux 3 et 4 car ils ont débuté en 2001.

⁴ Après appel à projets au plan national ou régional, des essais cliniques et des études d'impact peuvent être financés par la Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins du ministère de la santé, dans le cadre du Programme hospitalier de recherche clinique (PHRC). Pour le PHRC 2001, les cancers et les maladies orphelines figurent plus particulièrement parmi les thématiques concernées.

2.2 Contrôle des conditions de réalisation des protocoles OS94 et EW97

Il s'agit de deux protocoles sur lesquels les services de la Défenseure des enfants avaient appelé l'attention de la mission. L'initiative de ces études appartient à la société française d'oncologie pédiatrique (SFOP), le contenu scientifique a été défini de manière collégiale. L'IGR a pris la responsabilité des fonctions de promoteur et un des médecins du département de pédiatrie celle d'investigateur coordonnateur.

2.2.1 L'IGR promoteur

2.2.1.1 Rappel des obligations d'un promoteur

Le promoteur initie, organise, finance et exploite la recherche biomédicale. Il rédige :

- le protocole de l'étude, parfois en collaboration avec le(s) investigateur(s) chargé(s) de sa mise en œuvre ;
- la brochure de l'investigateur, qui donne l'état des connaissances sur le(s) produit(s) testé(s) ;
- le cahier d'observation, document complexe et souvent volumineux, destiné à obtenir un relevé normalisé de toutes les données concernant le patient, le déroulement de son traitement et l'effet du produit ; parfois est également mis au point un cahier infirmier qui guide le personnel dans la dispensation des soins et la surveillance des malades ;
- enfin, les moniteurs et attachés de recherche clinique employés par le promoteur se déplacent dans les services investigateurs et dans les pharmacies des établissements pour informer les médecins et infirmières avant la mise en place de l'essai, s'assurer du respect des dispositions du protocole et vérifier la fiabilité des données recueillies.

En outre, le promoteur doit :

- souscrire une assurance pour couvrir la responsabilité en cas de conséquence dommageables de la recherche ;
- acquitter le montant du droit dû pour la consultation du CCPPRB ;
- envoyer à l'AFSSAPS la déclaration d'intention et l'informer des effets indésirables graves ou de l'arrêt prématuré de l'essai ;
- communiquer aux investigateurs toutes les informations nécessaires ;
- passer avec les directeurs des différents centres investigateurs une convention pour la prise en charge des frais supplémentaires entraînés par la recherche, et prendre contact avec le pharmacien pour lui remettre les produits, substances ou médicaments utilisés qu'il doit fournir gratuitement.

2.2.1.2 Constats de la mission

Tableau n°5 : Constats de la mission au regard de différents points de contrôle concernant la fonction de promoteur

POINTS DE CONTROLE	ESSAI OS94	ESSAI EW97	OBSERVATIONS
Rédaction du protocole		Lisibilité insuffisante : difficultés rencontrées, en pratique, pour les choix d'arborescence	
Rédaction du formulaire d'information fourni aux parents/aux patients, qui est un résumé des informations fournies sur :	Les coordonnées de l'investigateur n'ont pas été intégrées comme demandé dans le courrier du CCPPRB suite à sa réunion du 5/4/94		La loi prévoit la remise d'un "résumé", pas de l'intégralité des informations. Néanmoins, selon la mission, le résumé doit être renseigné pour chaque item énuméré par la loi. En outre, l'avis même favorable du CCPPRB, ne délie pas le promoteur de ses obligations.
-l'objectif de la recherche		Peu clair par rapport aux travaux antérieurs.	
-la méthodologie			
-la durée	Tirage au sort pas précisé.		
	Durée de la recherche précisée pour un patient donné ; non précisée pour la recherche globale	Durée de la recherche précisée pour un patient donné dans certains cas ; non précisée pour la recherche globale	
-les bénéfices attendus		Non précisés	
-les contraintes et risques prévisibles	Pas de mention des bilans multiples; formulation des toxicités non exhaustive	Pas de mention des bilans multiples	
-l'avis du CCPPRB	Erreur sur la date de l'avis : 11/5/94		
-le droit de refuser de participer à une recherche ou de retirer son consentement à tout moment sans encourir aucune responsabilité.			
Recherche du consentement du mineur qui est apte à exprimer sa volonté.	Pas de formulaire adapté aux mineurs, ni de mention d'un contreseing possible sur le formulaire des parents.		Le consentement du mineur n'est pas obligatoirement écrit. Néanmoins, a minima, une préconisation sur le mode de recueil du consentement du mineur apte à exprimer sa volonté (preuve par un tiers...) devrait figurer.

Brochure de l'investigateur	Absente	Absente	Les médicaments sont connus mais il n'y a pas eu de synthèse des prérequis et des résultats de EW93, étude qui a précédé EW97
Cahier d'observations		Pas de cahier à proprement parler, mais des fiches " EW93 ". Pas de fiche pour les événements indésirables graves	
Souscription de l'assurance et acquittement du droit dû au CCPPRB	OK	OK	
Envoi à l'AFSSAPS de la lettre d'intention avant mise en œuvre du protocole	Envoi fait. Mais les noms et qualité des investigateurs n'étaient pas détaillés. Le protocole a été activé le 1/6/94 (6 inclusions en juin 1994), avant l'envoi de la lettre d'intention à l'AFSSAPS, le 4/7/94.	Fait.	
Information de l'AFSSAPS des effets indésirables graves ou de l'arrêt prématuré de l'essai.	Envoi groupé en octobre 2001 sur les effets indésirables graves.	L'AFSSAPS n'avait pas été informée de l'arrêt du protocole en 1999.	
Information des autres centres investigateurs et conclusion de conventions visant à la prise en charge des surcoûts	L'information sur la prolongation de durée a été faite, mais pas sur les changements d'investigateurs ; d'un commun accord, les éventuels surcoûts restent à la charge de chaque centre investigateur - les médicaments sont financés sur le budget de chaque centre. Les pharmaciens de chaque centre n'ont pas été contactés par le promoteur.	OK ; d'un commun accord, les éventuels surcoûts restent à la charge de chaque centre investigateur - les médicaments sont financés sur le budget de chaque centre. Les pharmaciens de chaque centre n'ont pas été contactés par le promoteur.	

2.2.2 L'IGR centre investigateur

2.2.2.1 Rappel des obligations d'un investigateur

Un investigateur doit diriger et surveiller les travaux de recherche biomédicale dans le respect de la déontologie, des bonnes pratiques cliniques, des obligations légales et réglementaires.

Il recueille le consentement libre, éclairé et exprès de la personne sollicitée pour participer à la recherche bonnes pratiques cliniques. Il assure la conservation des consentements écrits pendant une durée minimale de 10 ans dans de bonnes conditions de sécurité.

Il doit disposer d'une qualification et d'une expérience suffisantes, et respecter la confidentialité des recherches et de leurs résultats.

Dans le cas d'études multicentriques, certaines tâches sont dévolues spécifiquement à l'investigateur coordonnateur :

- communiquer à un CCPPRB géographiquement compétent avant le début de la recherche, une série de renseignements sur la nature et les modalités de la recherche, ainsi que des renseignements attestant que les garanties prévues pour les personnes qui se prêtent à la recherche sont respectées ; il doit ensuite prévenir le CCPPRB de toute modification du projet de recherche affectant de manière substantielle les informations communiquées, accompagnées des justifications appropriées.
- rédiger un rapport faisant état des résultats scientifiques de l'essai.

2.2.2.2 Constats de la mission sur l'exercice de fonctions d'investigateur au sein du département de pédiatrie

Le contrôle de la mission a porté sur le protocole OS94.

• Le recueil du consentement

L'information est délivrée par le médecin aux parents au début du traitement et la lettre d'information leur est remise. Comme le tirage au sort, en cas de consentement, n'intervient qu'à partir de la troisième cure de chimiothérapie, les parents disposaient de presque 3 semaines pour réfléchir et faire connaître leur décision, le cas échéant en parler au médecin traitant en ville.

37 patients ont été inclus de 1994 à 2001 à l'IGR dans le cadre du protocole OS94. Sur ces 37 patients :

- 36 formulaires de consentement figurent dans les archives de recherche clinique du service,
- sur ces 36 formulaires, 20 sont signés d'un seul parent sans que la justification de l'absence de signature du cotitulaire de l'autorité parentale n'apparaisse,
- aucun formulaire ne porte la signature de l'enfant mineur.

Un formulaire de consentement semble avoir été signé postérieurement à la date de randomisation, mais une erreur de datation manuscrite de la part du signataire n'est pas exclue.

Les cas de refus n'ont pas été recensés de manière exhaustive ; d'ailleurs, un cas dont la mission avait connaissance n'était pas comptabilisé. Les cas cités à la mission concernent des parents Témoins de Jehovah : la randomisation n'aurait pas respecté le principe d'équivalence, une branche du traitement (en l'occurrence, le traitement " classique ") étant assortie d'un risque plus faible de devoir procéder à une transfusion sanguine.

- L'investigateur doit aussi recueillir pour chaque patient les données prévues par le protocole dans un cahier d'observation préparé à l'avance par le promoteur. Le contenu de ce " cahier " a été comparé à l'ensemble des informations classées dans le dossier médical.

La mission a procédé par sondages parmi les dossiers. Il apparaît à l'issue de ce sondage que, pour un patient supportant mal une étape, le médecin attend, pour passer à l'étape suivante, que les examens biologiques attestent d'une récupération permettant d'établir que le patient est apte à supporter correctement la cure suivante.

- Exercice de fonctions d'investigateur coordonnateur au sein du département de pédiatrie

La plupart des dossiers sont envoyés au CCPPRB du Kremlin Bicêtre, qui est le CCPPRB le plus proche du siège de l'IGR. C'est également ce qui a été fait pour le protocole OS94. Le dossier ne comprenait pas, cependant, la liste des investigateurs, avec leurs titres, tels que prévu par la réglementation.

La proposition d'amendement concernant la prolongation de la durée de l'essai a pour sa part été envoyée avec retard.

Les résultats définitifs ne sont pas encore établis. Cela étant, pour OS94, avec le recul permis par une observation en 2001, il apparaît que le bras " nouveau " a obtenu de meilleurs résultats que le " bras ancien ". La différence entre les deux bras n'est en revanche pas suffisante pour que l'IGR se départisse d'une certaine prudence

3. Eléments concernant la société IgR &D

3.1 Conditions de création d'IgR &D

3.1.1 Eléments sur le statut juridique de l'IGR

L'IGR, centre de lutte contre le cancer, est un établissement de santé privé à but non lucratif, assurant une mission de service public et soumis à la tutelle de l'Etat. Son fonctionnement est soumis aux articles L6162-1 à L6162-13 du code de la santé publique, qui reprennent pour l'essentiel une ordonnance du 1^{er} octobre 1945 organisant le régime juridique des centres de lutte contre le cancer. L'article L6162-13, qui ouvre la possibilité de dérogations réglementaires pour l'IGR, a trouvé une application dans les décrets n°46-2282 du 16 octobre 1946, n°63-93 du 4 février 1963 et n°67-1170 du 22 décembre 1967. Les dérogations concernent la composition du conseil d'administration et la possibilité d'accueillir certains types d'agents publics (en particulier, PUPH). Les missions de l'IGR sont celles fixées par le code de la santé publique.

La composition de son conseil d'administration, fixée par le décret du 22 décembre 1967, est la suivante :

- 18 membres de droit : le préfet de Paris, président, le médecin inspecteur régional de la santé, vice-président, cinq élus (trois membres des conseils généraux, respectivement, des Hauts de Seine, de Seine-Saint-Denis, du Val-de-Marne, deux membres du Conseil de Paris), le doyen et un professeur de la faculté de médecine Paris-Sud, le directeur régional des affaires sanitaires et sociales d'Ile de France, le directeur des affaires sanitaires et sociales de Paris, deux délégués de la Caisse régionale d'assurance maladie de la région parisienne, le directeur de l'IGR, quatre membres du comité technique de l'IGR ;

- 3 membres ayant voix consultative : les préfets des Hauts-de-Seine, de Seine-Saint-Denis, du Val de Marne ou leurs représentants.

Peuvent par ailleurs y assister dans un statut d' "invités " : le directeur, le médecin inspecteur de santé, et deux inspecteurs de la direction des affaires sanitaires et sociales du Val de Marne (c'est-à-dire la tutelle de l'IGR), deux représentants du ministère de la recherche, le directeur de l'agence régionale d'hospitalisation, le secrétaire général et les sous-directeurs de l'IGR : ces membres reçoivent les documents préparatoires aux réunions. D'autres membres assistent aux réunions avec le statut d'observateurs.

En outre, l'article L6161-7 du code de la santé publique dispose que " le budget et les décisions modificatives ... sont, en tant qu'ils concernent leurs activités de participation au service public, soumis à l'approbation du directeur de l'agence régionale d'hospitalisation... ".

3.1.2 Objectifs de la création d'IgR&D

Les objectifs de cette création sont indiqués dans différents documents. Le “ business plan ” de la société établi en 2001 en établit la synthèse : “ la création de IgR&D a pour mission d'apporter à son actionnaire principal, l'IGR, des ressources financières supplémentaires par le développement et l'amélioration de la valorisation de sa recherche, et de son patrimoine scientifique et technique, ceci devant être fait dans le respect de ses missions (soins, recherche, enseignement), au bénéfice ultime des patients. Le choix de la structure de société anonyme doit lui permettre d'assurer cette mission avec une flexibilité et une autonomie bien plus grande que celle d'un service de valorisation intégré à l'IGR. ”

Cette structure est destinée, par des actions de conseil, à développer et valoriser le patrimoine et les travaux de l'IGR (propriété intellectuelle ou bioressources telles que la tumeurthèque et les dossiers médicaux par exemple, recherche, transfert, clinique). A cette fin, IgR&D est chargée de développer les interactions avec les entreprises, aider à la création d'entreprises par essaimage, participer à la création d'un incubateur, dans le cadre de partenariats au sein de la vallée scientifique et Technologique de la Bièvre favorables au développement de la recherche et des entreprises de biotechnologies.

3.1.3 Etapes successives au sein de l'IGR ayant conduit à cette création

Une Cellule Relations Industrielles et Partenariat (CRIP) avait été créée au sein de l'IGR en 1996. En mai 1999, le professeur Tursz, directeur de l'IGR, a mandaté M. Gouyette, alors sous-directeur adjoint de la recherche, en charge de cette cellule, d'étudier la création d'une structure d'interface, dont il souhaitait faire l'un des chantiers de son deuxième mandat à la tête de l'IGR (1999-2004). Le choix du passage à une structure privée était motivée par le souhait d'avoir une interface capable de réagir rapidement, disposer de compétences spécifiques (la valorisation est un “ autre métier ”) et d'attirer des investisseurs (actionnaires extérieurs).

En octobre 1999, sur la base de projets de statuts élaborés par M. Gouyette, le directeur de l'IGR a acté le principe de création de cette société, commandé un “ business plan ” à un spécialiste externe, et proposé l'inscription de cette création à l'ordre du jour du conseil d'administration de l'IGR, après avoir procédé à une information interne des services de l'IGR.

Le conseil d'administration de l'IGR a par la suite adopté plusieurs délibérations relatives à IgR&D, à l'unanimité des membres présents à chaque fois (le représentant du ministère de la recherche a pour sa part exprimé son approbation sur cette création, en ce qu'elle est conforme à l'esprit de la loi n°99-587 du 12 juillet 1999 sur l'innovation et la recherche qui vise à favoriser la valorisation de la recherche en France) :

- le 10/2/2000, il a autorisé la création de la société IgR&D ;
- le 27/6/2000, il a autorisé la domiciliation de la société à l'adresse de l'IGR à Villejuif ;
- le 5/4/2001, au vu du plan d'action révisé de IgR&D du 21 mars 2001, il “ autorise le directeur de l'IGR, en tant que représentant de l'actionnaire principal de la société IgR&D, à signer les conventions définissant le cadre contractuel et financier entre l'IGR et IgR&D ” ; ces conventions sont au nombre de trois :

- une convention de prestations de services : l'IGR confie à IgR&D, pour 3 ans renouvelables par tacite reconduction, plusieurs missions :
 - valorisation du patrimoine de l'IGR par une assistance technique, administrative et financière (recherche de financement pour les activités de recherche et d'enseignement de l'IGR, et pour la création de sociétés nouvelles), et en matière de stratégie et de politique commerciale ; en contrepartie, l'IGR verse une rémunération forfaitaire annuelle à IgR&D de 76225 euros hors taxes ;
 - assistance pour la conclusion et le suivi des contrats de recherche (rédaction, négociation, suivi) et d'essais thérapeutiques (notamment recherche de partenaires) ; IgR&D reçoit pour ce faire une rémunération fixée à un pourcentage du montant des contrats ou une partie des " droits d'entrée " dans les essais ;
- une convention de prestations de service pour la gestion des contrats de licence existants : l'IGR confie à IgR&D la gestion de contrats de licence accordés à des industriels et existant à la date de la signature de la convention, IgR&D recevant en contrepartie une rémunération calculée sur la base de 30% des revenus perçus par l'IGR au titre de ces contrats de licence ;
- une convention cadre de concession d'exclusivité : l'IGR concède à IgR&D, pour 3 ans renouvelables par périodes de 2 ans, l'exclusivité des droits d'exploitation de la propriété intellectuelle détenue (ou co-détenue) par l'IGR ou dont l'IGR viendrait à acquérir les droits exclusifs d'exploitation ; cette convention sert de cadre à des contrats de licence d'exploitation pour chacun des savoir-faire et chacun des titres et/ou brevets concédés à IgR&D ; en contrepartie, IgR&D verse une redevance de 2% du chiffre d'affaires annuel hors taxes généré par l'exploitation de cette propriété intellectuelle ; IgR&D peut consentir des sous-licences d'exploitation, sauf opposition de l'IGR et acquérir des éléments de propriété intellectuelle se rapportant aux produits issus des recherches de l'IGR.

La mission observe que ces conventions n'ont pas été transmises pour approbation au ministère chargé de la santé (article L6162-6 du code de la santé publique). Les services de la tutelle, contactés par la mission, lui ont indiqué que cet article était tombé en désuétude et qu'ils n'auraient d'ailleurs certainement pas les moyens humains et matériels de procéder à un examen de l'ensemble des conventions visées par le code si elles lui étaient adressées par les centres de lutte contre le cancer. Dans ces conditions, un toilettage des textes serait évidemment certainement opportun. Au cas d'espèce, compte tenu du caractère très particulier des conventions concernées, pour sécuriser cette création au plan juridique, la mission recommande à l'IGR de se conformer à la lettre des textes et de demander une approbation du ministère chargé de la santé.

3.2 Statuts de la société

Une société anonyme doit avoir un capital minimum de 250 000 francs, soit 38112 euros, et comprendre au moins 7 associés, personnes physiques ou morales. Le capital actuel d'IgR&D est de 200 200 euros libéré en totalité, soit 10 010 actions à 20 euros ; il est détenu à raison de :

- 9 890 actions (98,9 % du capital) par l'IGR, personne morale ;
- 120 actions (1,1% du capital) par 12 personnes physiques, qui détiennent chacune 10 actions (soit un capital, par personne, de 1319 francs). Ces personnes physiques sont issues de l'IGR, de milieux scientifiques ou industriels.

Les statuts de la société, signés le 10 juillet 2000, ont été enregistrés au registre du commerce et des sociétés de Créteil le 2 août 2000. Ils ont été modifiés suite à deux assemblées générales extraordinaires, celles du 4 avril 2001 - pour préciser que le nombre minimal d'actions par administrateur est de 10- et du 29 novembre 2001.

L'article 3 des statuts de la société, relatif à son objet, stipule que :

“ La société a pour objet en France et dans tous pays, de conduire, dans le respect des missions de l'Institut Gustave-Roussy, toutes activités de conseil et de valorisation de la recherche touchant aux développements thérapeutiques dans le domaine de la cancérologie et des traitements associés, y compris :

- d'exploiter les produits issus de ces recherches, diagnostique préclinique et clinique ;
- d'acquérir tout élément de propriété intellectuelle ou industrielle s'y rapportant ;
- de valoriser celles-ci sous toutes leurs formes (brevets, savoir-faire et technologies, expertise et compétences, fonds documentaires et banques de données visant à définir les paramètres prédictifs d'activité thérapeutique, optimisation et exploitation de produits et procédés informatiques en rapport avec les items précédents...) y compris par voie de cessions ou de licences consenties au profit de tiers ;
- d'organiser des formations professionnelles en rapport avec les objectifs mentionnés ci-dessus ;

le tout directement ou indirectement, pour son compte ou pour le compte de tiers, soit seule, soit avec des tiers, par voie de création de sociétés nouvelles, d'apport, de commandite, de souscription, d'achat de titres ou droits sociaux, de fusion, d'association, en participation ou de prises ou de dation en location ou en gérance de tous biens ou droits, ou autrement,

et généralement toutes opérations financières, commerciales, industrielles, civiles, mobilières ou immobilières, pouvant se rattacher directement ou indirectement à l'un des objets spécifiés ou à tout patrimoine social. ”

Il est important de noter que l'objet de la société est étroitement connecté avec les missions de l'Institut Gustave Roussy.

La direction de l'Institut Gustave Roussy maîtrise par ailleurs actuellement des rouages essentiels de la société :

- du fait de la part prise par l'IGR dans le capital social, son représentant à l'assemblée générale pèse de manière prépondérante sur les votes
- quatre des huit administrateurs occupent des postes de direction à l'IGR (le directeur, le directeur de la recherche, le directeur de la recherche thérapeutique, le secrétaire général), les quatre autres sont des personnalités extérieures (le président de l'université Paris XI, l'ancien délégué aux relations industrielles et au partenariat de l'IGR qui a rejoint l'Institut Pasteur, un professeur de l'Université de Montpellier I-CNRS, un représentant de l'industrie- société Ethypharm)
- par ailleurs, les conventions permettent des contrôles approfondis de l'IGR sur la comptabilité de IgR&D.

Suite à la dernière modification statutaire, la direction générale n'est plus assumée par le président du conseil d'administration, mais par un “ directeur général ” qui n'est pas membre du conseil d'administration. Ce directeur général est nommé par le conseil d'administration, et non par le seul président du conseil d'administration.

Le conseil d'administration décide de l'utilisation des bénéfices. Pour les bénéfices reversés aux actionnaires, l'idée qui a prévalu au cours des réunions internes à l'IGR était que ces bénéfices éventuels seraient investis dans l'activité de recherche ou d'enseignement de l'IGR.

3.3 Activité d'IgR&D

L'activité véritablement autonome de IgR&D n'a pu débuter qu'à partir du 22 août 2001, date de signature de conventions entre l'IGR et IgR&D. Toutes les procédures ne sont pas encore en place. Notamment, pour identifier et sélectionner les projets valorisables, des "organes de liaison" sont prévus par le "business plan" tels qu'un comité d'évaluation, constitué du directeur de l'IGR ou son représentant, du directeur de la recherche, du directeur de la recherche thérapeutique, du directeur d'IgR&D et d'experts internes et externes suivant le domaine des innovations examinées.

Au 8 novembre 2001, la direction d'IgR&D a fourni un bilan d'activité qui faisait apparaître que la convention de prestation de services avait été mise en œuvre, qu'en revanche les deux autres conventions n'avaient pas encore trouvé d'application significative.

Pour le compte du département de pédiatrie, IgR&D a eu une activité très limitée (préparation de deux contrats de collaboration de recherche).

En conclusion concernant la société IgR&D, la mission formule plusieurs observations.

Pour reprendre les termes de médecins de l'IGR lors de réunions d'information internes, cette création soulève la définition du "cadre bioéthique et juridique dans lequel l'activité peut se développer compte tenu du fait que le patient est le fournisseur".

La création d'IgR&D s'inscrit effectivement dans la politique de valorisation de la recherche encouragée par les pouvoirs publics. Pour autant, eu égard au statut juridique de l'IGR, cette création n'est pas encadrée juridiquement par la loi du 12 juillet 1999, qui vise d'autres types d'établissements publics et qui soumet les personnels de recherche participant à cette valorisation à un système d'autorisation administrative après avis d'une commission de déontologie.

Le rapport bénéfices/risques de cette création est également pour l'heure très incertain sur un plan économique, le développement de la société reposant à terme sur son attractivité vis-à-vis des investisseurs.

Enfin, les questions éthiques sont également difficiles à résoudre et nécessitent probablement la mise en place de nouvelles règles de conduite. Ces questions se posent vis-à-vis des patients qui sont à la source des données qui feront l'objet d'une exploitation commerciale. Du point de vue de la mission, des règles doivent également être mises en place pour prévenir le reproche de "conflits d'intérêt" (par exemple, transposition de la règle qui s'applique aux fonctionnaires, consistant à n'autoriser ceux-ci qu'à détenir le minimum d'actions requis par les statuts pour être administrateur).

La mission prend acte de la volonté constamment réitérée du directeur de l'IGR d'agir en totale transparence sur ce sujet. L'information la plus complète et la plus fréquente possible des tutelles en est en effet une des voies. Il faut d'ailleurs rappeler qu'à la demande du président du conseil d'administration de l'IGR, le directeur d'IgR&D s'est déclaré prêt à informer le conseil d'administration de l'IGR de ce que recevra l'IGR de la société une ou deux fois par an, selon ce que le conseil d'administration de l'IGR souhaitera.

CONCLUSION

S'agissant de l'application de la loi Huriet, la mission estime après contrôle, que, sauf sur certains points précis sur lesquels elle reviendra, la loi est comprise dans son esprit et que l'organisme a progressivement mis en place les instruments destinés à respecter l'ensemble des dispositions. L'adhésion de l'IGR à l'application de la loi est étayée par la position qu'il a prise consistant à se placer dans son champ pour le protocole EW97, alors qu'une interprétation de certains experts sollicités par le CCPPRB aurait pu lui permettre de s'en exonérer. Il s'agit en effet d'un protocole de soins plutôt que d'un protocole d'essais thérapeutiques.

Compte tenu de la qualité du dossier d'ensemble, les lacunes qui ont été détaillées dans le rapport sont suffisamment rares pour pouvoir être considérées comme involontaires et devant être de mieux en mieux évitées par des procédures mises en place au plan interne au cours des dernières années par l'IGR. Deux points sont néanmoins relevés :

- le consentement des enfants : l'absence de cosignature des enfants, même adolescents, comme l'absence d'attestations d'un tiers certifiant que l'information a bien été donnée, ne permet pas d'avoir la preuve que le consentement a été recherché dans les cas prévus par la réglementation (enfant apte à donner son avis) ; il ressort de ce contrôle que les services d'oncologie pédiatrique continuent d'avoir une acception restrictive de ce point ;
- la lisibilité et la complétude des informations doit être améliorée, compte tenu de la demande croissante en ce sens des patients. Des protocoles plus récents examinés par la mission répondent d'ailleurs mieux à cette nécessité.

En ce qui concerne les aspects financiers, le soupçon d'une motivation financière des pédiatres qui appliquent des protocoles de recherche paraît infondée à la mission. Comme l'indiquait le Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé dans son avis du 12 juin 1998, " l'intrication des actes de soins et des actes de recherche est devenue une caractéristique majeure de la médecine " scientifique ". Elle devrait être revendiquée avec fierté... ". Cette pratique est par ailleurs conforme aux missions de l'IGR.

S'agissant de la constitution de la société anonyme IgR&D, la mission ne porte pas, à ce stade, de jugement sur l'opportunité de cette initiative. En tout état de cause, cette démarche a été soutenue par des membres du conseil d'administration représentant l'Etat, car elle s'inscrit dans la dynamique encouragée par les pouvoirs publics en matière de valorisation de la recherche et la mission n'a pas relevé d'irrégularité dans cette constitution. Une grande vigilance reste de mise sur cette affaire, compte tenu de son caractère novateur et des questions éthiques, économiques et juridiques que soulèvent cette création. La mission estime qu'il serait opportun d'assurer une information annuelle du conseil d'administration de l'IGR sur la société, de conduire une réflexion sur les problèmes d'éthique (par rapport aux patients, par rapport au risque éventuel, à terme, de conflits d'intérêt) et enfin de faire réaliser un audit notamment financier, par un cabinet indépendant, en temps utile par rapport à l'échéance de renouvellement des conventions liant l'IGR à IgR&D.

Anne AMSON

Dr Sylvain PICARD

OBSERVATIONS DE L'INSTITUT
GUSTAVE ROUSSY

REPONSES EN RETOUR DE LA
MISSION IGAS

1.1. Capacité et personnel

Rapport IGAS (3^{ème} paragraphe, dernière ligne) :

“3 internes de spécialité + 1 interne de CHU”

Remarque IGR : “4 internes de spécialités de CHU dont 1 inter-région CHU”

1.2. Activité du service

Rapport IGAS (2^{ème} ligne après le tableau n° 1)

“....., tumeurs du rein et néphroblastomes”

Remarque IGR “....., tumeurs du rein (néphroblastomes) et neuroblastomes”

Rapport IGAS (bas de la page 2)

“..... une intensification des traitements”.

Remarque IGR “..... une intensification des traitements notamment pour les sarcomes et les tumeurs du système nerveux”

Vu.

Vu.

Vu.

Tableau 2

Rapport IGAS (dernière ligne)

“L’IGR travaille donc en collaboration avec des services de chirurgie d’autres hôpitaux”

Remarque IGR : “L’IGR travaille donc en collaboration avec des services de chirurgie pédiatrique d’autres hôpitaux”

Vu.

2.1.1 Organisation générale

Rapport IGAS (début du 2^{ème} paragraphe)

“La fonction de promoteur d’un essai est actuellement assurée, au sein de l’IGR.....”

Remarque IGR : “La fonction de promoteur d’un essai est actuellement représentée, au sein de l’IGR.....”

2.1.1

Remarque IGR : Ajouter à la fin du chapitre, un dernier alinéa

- “la mise en place d’un service assurance qualité”

Vu.

Vu.

Tableau n° 3

Remarque IGR : (dans le 2^{ème} essai Etude de phase II de Thiotepa)
Remplacer : “Valteau Couan” par “Valteau Couanet”

Vu.

2.1.3 Financement de ces essais

Rapport IGAS : (3^{ème} alinéa du 2^{ème} paragraphe)

“protocole de chimiothérapie tumeurs cérébrales de type NET à haut risque”

Remarque IGR : “protocole de chimiothérapie tumeurs cérébrales de type PNET à haut risque”

Rapport IGAS : (dernière ligne du chapitre)

“Les deux derniers essais ne figurent pas dans les tableaux 3 et 4 car ils ont débuté en 2001”

Remarque IGR : remplacer par : “le protocole de chimiothérapie pour les tumeurs cérébrales de type PNET à haut risque n’a pas débuté en 2001 ; il est toujours en attente de l’accord de l’AFSSAPS à laquelle il a été soumis en octobre 2001. Le protocole 4 a effectivement débuté en 2001 ”.

Vu.

Vu.

2.2.1.1 Rappel des obligations d'un promoteur

2^{ème} paragraphe (p 8)

Remarque IGR : Ajouter un alinéa

- “déclarer l’essai à la CNIL si nécessaire”

Vu.

Avis du CCPPRB

Rapport IGAS : “Erreur sur la date de l’avis 11.05.94”

Remarque IGR : “l’avis définitif date du 02.06.94 même si une délibération précédente date du 10.05.94”

Vu.

Recueil du consentement (6^{ème} paragraphe)

Remarque IGR (sondage effectué parmi les dossiers)

“Dans la mesure où un des motifs de l'enquête IGAS était la crainte d'une application “aveugle” des protocoles sans qu'il ne soit tenu compte de l'état réel des enfants, nous suggérons que le texte définitif rappelle que l'examen des dossiers médicaux a montré que le traitement administré à un enfant a été différent du protocole écrit lorsque cet enfant posait des problèmes médicaux particuliers”.

Vu. Se reporter à la conclusion du rapport de synthèse.

Rapport IGAS : Conclusion

Remarques IGR : Globalement l'IGR apprécie la qualité et l'objectivité de ces conclusions et n'a pas de remarque de fond à formuler.

Deux points mériteraient cependant d'être précisés à nos yeux, essentiellement pour éviter l'utilisation de citations fragmentaires du rapport :

1. Consentement des enfants: nous souhaiterions que soit rappelé que si l'information des enfants entre dans le cadre de la loi, il n'est nulle part affirmé la nécessité d'obtenir une signature écrite. L'attitude de l'IGR respecte donc la lettre de loi telle qu'elle est formulée.

Nous rappelons que les propositions d'entrer dans un protocole de recherche biomédicale se font le plus souvent dans des situations de stress (annonce du diagnostic ou rechute) dans lesquelles il est difficile pour l'interlocuteur de donner un consentement réellement éclairé, a fortiori s'il s'agit d'un mineur. Néanmoins, les différentes possibilités thérapeutiques lui sont expliquées et la décision du traitement prend en compte l'avis du patient.

2. Concernant igR&D: le rapport recommande d'assurer une information annuelle du Conseil d'Administration de l'IGR concernant la société. Il nous paraît opportun de rappeler que la direction de l'IGR et le Conseil d'Administration avaient pris l'initiative de proposer cette mesure comme le note la mission dans le corps du texte.

Date et signature : 01.02.2002

Professeur Thomas TURSZ

Directeur

INSTITUT GUSTAVE ROUSSY

-
1. La loi Huriet n'impose pas, en effet, de recueillir la signature écrite des mineurs. En revanche, elle impose que leur consentement soit recherché. L'article L.1122-2 du code de la santé publique dispose en effet que " Le consentement du mineur ou du majeur protégé par la loi doit également être recherché lorsqu'il est apte à exprimer sa volonté. Il ne peut être passé outre à son refus ou à la révocation de son consentement. "
 2. Il ressort effectivement du procès-verbal du conseil d'administration du 5 avril 2001 que, suite au souhait émis par le président du conseil d'administration que ce conseil soit tenu informé de ce que l'IGR recevrait d'IgR&D, le directeur général s'est déclaré " prêt à informer le conseil d'administration une à deux fois par an, selon ce qu'il souhaitera. " Cette information semble effectivement nécessaire à la mission.

**Annexe n° 7 - Compte rendu d'une mission effectuée auprès de la section
médicale de l'Institut Curie concernant la prise en charge sanitaire et
l'inclusion dans des essais thérapeutiques d'enfants atteints d'un cancer
- rapport définitif -**

présenté par

Mme Anne Amson et M. le docteur Sylvain Picard

Membres de l'Inspection générale des affaires sociales

*Rapport n°2001-144
Février 2002*

**DEPARTEMENT D'ONCOLOGIE PEDIATRIQUE
DE LA SECTION MEDICALE DE L'INSTITUT CURIE**

Personnes rencontrées

Pr J-M. Zucker, chef du département

Dr J. Michon, adjoint du chef du département

Mme F. Bessa, attachée de recherche clinique

Mme E. Hulier, département de la recherche clinique (unité de gestion des essais cliniques)

**1. Caractéristiques du service en matière de prise en charge
sanitaire d'enfants atteints d'un cancer**

1.1 Capacité et effectifs

La section médicale de l'Institut CURIE comprend 184 lits d'hospitalisation complète et 43 places d'hôpital de jour. Au sein de cet ensemble, le département d'oncologie pédiatrique est doté de 18 lits d'hospitalisation complète et 5 places d'hôpital de jour

Les effectifs médicaux comprennent 5,1 équivalent temps plein auxquels il faut rajouter 2,3 équivalent temps plein d'internes.

L'évolution de l'activité d'hospitalisation complète sur 3 ans est retracée dans le tableau ci-dessous :

	1998	1999	2000
Journées d'hospitalisation	4 151	4 545	4 478
Admissions	1 010	1 082	1 117
Durée Moyenne de Séjours (jours)	4,1	4,2	4
Taux d'occupation	73,2 %	70,2%	68%

Source : Institut Curie ; rapport d'activité 2000

L'activité d'hôpital de jour a connu l'évolution suivante :

	1998	1999	2000
Venues	3 390	4 016	3 078
Chimiothérapie	778	894	904

Source : Institut Curie ; rapport d'activité 2000

Le département a réalisé :

-3 151 consultations en 1998

-3 391 consultations en 1999

-2 857 consultations en 2000

Les diagnostics d'entrées des nouveaux patients de 0 à 15 ans sont les suivants :

	1999	2000
Tumeurs cérébrales	20	12
Néphroblastomes	18	13
Neuroblastomes	21	21
Lymphomes	20	26
Tumeurs des parties molles	20	14
Tumeurs osseuses	20	15
Rétinoblastomes	66	53
Autres	8	14
TOTAL	193	168

Source : Institut Curie

Il ressort de ce tableau que l'Institut Curie participe à la prise en charge des tumeurs malignes solides et ne traite pas les leucémies.

Il est à noter de surcroît qu'il est centre de référence en France pour certaines tumeurs de l'enfant : rétinoblastomes, tumeurs d'Ewing, lymphomes et neuroblastomes ; dans cette fonction, il travaille avec plusieurs hôpitaux d'Ile de France et services de chirurgie de l'AP-HP (tels que R. Debré, Necker, Trousseau, Bicêtre).

L'Institut développe en outre des thérapies cellulaires, en liaison d'une part avec les hôpitaux Saint-Antoine et Créteil-Henri Mondor, d'autre part l'IGR.

Il met actuellement en place un " Réseau de soins de la cancérologie en Ile de France " (RESOMED) pour favoriser les traitements de proximité tout en garantissant la qualité des soins, curatifs et palliatifs.

Outre les patients de 0 à 15 ans, il faut noter que le département de pédiatrie traite également les deux tiers des patients âgés de 15 à 18 ans admis à l'Institut Curie (le tiers restant étant pris en charge dans le département de médecine oncologique adulte). Le département de pédiatrie prend donc en charge un total de 200 à 210 patients de 0 à 18 ans.

L'origine géographique des patients étudiée sur un échantillon de 338 enfants ou adolescents se répartit comme suit :

ORIGINE	Nombre patients	Pourcentage
Ile-deFrance	187	55,3 %
Province	123	36,4 %
DOM-TOM	6	1,8 %
Etranger	22	6,5 %

Source : Service communication Institut Curie

2. Protocoles d'essai entrant dans le cadre de la loi Huriet

2.1 Protocoles en cours

La section médicale a une politique volontariste pour développer la recherche clinique, qui privilégie :

- les essais randomisés, dans la mesure où ceux-ci procurent un meilleur niveau de rigueur et de fiabilité sur le plan scientifique que les essais non randomisés ;
- le travail en réseau : d'abord au sein de la Société Française d'Oncologie Pédiatrique, et maintenant, de plus en plus, au niveau européen.

Actuellement, entre un tiers et deux tiers des malades sont inscrits dans une étude clinique.

La structuration de l'activité de recherche clinique se poursuit. Ainsi, une personne s'occupe depuis février 2001 à temps plein de la gestion administrative des essais cliniques et des attachés de recherche clinique.

La liste des essais en cours dans le département de pédiatrie est jointe en annexe (document communiqué par l'Institut Curie).

2.2 Contrôle des conditions de réalisation du protocole EW97

Le classement du protocole EW97 parmi les protocoles devant être soumis à la loi Huriet a fait l'objet de controverses, notamment au sein du CCPPRB de Bicêtre. Si la mission demeure réservée sur le fait que la décision finale prise par le CCPPRB soit justifiée, et sur la nature de ce protocole qui s'apparent davantage à un protocole de soins qu'à un protocole de recherche, elle estime que les investigateurs ayant accepté d'y collaborer ont *de facto* également accepté les obligations s'attachant à ce classement en "protocole loi Huriet" et devaient donc respecter les obligations s'y attachant.

Six patients de l'Institut Curie ont été inclus dans ce protocole pendant sa durée de mise en œuvre. En 2001, les données relatives à l'un d'entre eux ont été retirées des résultats centralisés par l'investigateur coordonnateur, à la demande de ses parents : c'est la raison pour laquelle l'IGR mentionne pour sa part seulement 5 inclusions à l'Institut Curie au terme de l'étude.

- Le recueil du consentement

Le chef de service a indiqué que le recueil du consentement se faisait dans le souci de concilier honnêteté de l'information et limitation des perturbations émotives infligées aux parents. Dans cette optique, il estime préférable de faire signer rapidement le consentement aux parents, pour diminuer la pression qui pèse sur eux. Dans le cadre du respect des bonnes pratiques cliniques, l'investigateur doit assurer dans de bonnes conditions de sécurité la conservation des consentements écrits pendant une durée minimale de 10 ans. Pour les 6 patients inclus dans le protocole, 3 consentements sont archivés. Les 3 autres consentements n'ont pu être retrouvés.

Dans deux cas, les consentements sont signés d'un seul parent sans que la raison de l'absence de signature de l'autre parent soit précisée de manière écrite ; dans le troisième cas, il est signé des deux parents.

Aucun consentement n'est cosigné par un enfant - en l'occurrence, les enfants étaient âgés de 4, 6 et 12 ans. Pour les 3 consentements manquants, un patient était âgé de 7 ans, et deux patients de 15 ans.

Le chef de service a indiqué que le mineur recevait une information verbale compatible avec son âge, mais qu'il n'était jamais associé au recueil du consentement écrit.

- L'investigateur doit aussi recueillir pour chaque patient les données prévues par le protocole dans un cahier d'observation préparé à l'avance par le promoteur. Le contenu de ce " cahier " a été comparé à l'ensemble des informations classées dans le dossier médical.

La mission a examiné 3 dossiers parmi les 6 patients inclus initialement dans l'étude EW97.

L'examen des étapes successives de traitement fait apparaître que les médecins traitants n'appliquent pas le protocole de manière figée. Le protocole constitue une " aide à la décision ", mais le médecin peut s'en écarter dans une certaine mesure – c'est alors à l'investigateur coordinateur d'apprécier s'il s'agit d'une " violation " de protocole de nature à influencer sur l'analyse des résultats, et donc nécessitant une sortie du dossier du champ de l'étude, ou d'une simple adaptation tenant compte des spécificités du malade à traiter. Les dossiers examinés par la mission illustrent cette pratique :

- pour un patient supportant mal une étape, le médecin attend, pour passer à l'étape suivante, que les examens biologiques attestent d'une récupération permettant d'établir que le patient est apte à supporter correctement la cure suivante ;
- le choix d'une branche de traitement est débattu de manière collégiale, au sein du " staff " du département d'oncologie pédiatrique, lorsque les données médicales peuvent faire hésiter entre telle ou telle branche du protocole. Par exemple, le critère relatif à l'évolution de la taille de la tumeur tel qu'il est défini dans le protocole (seuils fixés à 25%, ou 50%) permet de définir de grandes catégories, mais l'équipe n'applique pas aveuglément ces seuils. Pour une tumeur ayant régressé selon eux de 48%, donc très proche du seuil de 50%, l'équipe s'est posée la question du traitement le plus opportun en fonction du caractère opérable ou non de la tumeur.

En conclusion du contrôle par sondage opéré à l'Institut Curie en tant que centre investigateur, il ressort que les équipes se sont bien donné l'objectif de respecter les dispositions de la loi Huriet.

La mission constate néanmoins que l'établissement n'est pas en mesure d'apporter la preuve que tous les consentements ont été donnés par écrit par les parents puisque dans 3 cas sur 6 le formulaire n'a pu être fourni à la mission.

D'autre part, s'agissant des enfants mineurs aptes à exprimer leur volonté (3 des enfants étudiés étaient âgés de 12 ans et plus), l'établissement n'est pas en mesure de prouver soit par un document écrit, soit par le témoignage d'un tiers, que le consentement a été recherché.

Tableau en cours de numérisation, disponible prochainement

REPONSE DE L'ORGANISME

Page 3 : Paragraphe “ le recueil du consentement ” ligne 4 du paragraphe.

“ ..il estime préférable de faire signer rapidement le consentement aux parents ... ”

Remplacer par :

“ il estime préférable de faire signer le consentement aux parents bien avant l'inclusion de l'enfant dans l'essai ”.

Le 28 janvier 2002

Pr. J. P. Camilleri

Directeur de la Section Médicale de l'Institut Curie

**Annexe n°8 - Compte rendu d'une mission effectuée auprès du comité consultatif
de protection des personnes dans la recherche biomédicale de Bicêtre
concernant deux essais thérapeutiques
sur des enfants atteints d'un cancer
- rapport définitif -**

présenté par

Mme Anne Amson

Membre de l'Inspection générale des affaires sociales

Rapport n°2001-145 Février 2002

INTRODUCTION

Les directeurs de cabinet de la ministre de l'emploi et de la solidarité et du ministre délégué à la santé ont demandé à l'IGAS de diligenter une mission concernant les modalités de prise en charge sanitaire et les conditions d'inclusion dans des essais thérapeutiques d'enfants atteints d'un cancer. Cette demande faisait suite à une saisine de la Défenseure des enfants.

Dans le cadre de cette mission qui comporte plusieurs volets, l'IGAS s'est rendue le 18 octobre 2001 au comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB) de Bicêtre afin d'examiner les conditions dans lesquelles ce comité avait émis un avis sur deux essais thérapeutiques concernant des enfants atteints d'un cancer, lesdits essais ayant été plus particulièrement signalés à l'IGAS par les services de la Défenseure des enfants.

L'IGAS a auditionné M. Marcel Hayat et Mme Brigitte Pilate, actuels président et secrétaire du CCPPRB.

L'AFSSAPS, saisie d'une enquête similaire, était représentée par MM. Bertoye et Denicourt.

La mission a en outre pris connaissance des dossiers archivés par le comité concernant les protocoles OS94 et EW97.

Caractéristiques générales du CCPPRB

Les CCPPRB ont pour mission d'émettre un avis sur des protocoles dont ils sont obligatoirement saisis. Leur rôle, leur composition, leurs modalités de fonctionnement sont fixés par le code de la santé publique.

Le CCPPRB de Bicêtre, logé dans les bâtiments de l'hôpital Bicêtre, est l'un des 14 CCPPRB compétents sur la région parisienne. Son activité est dans la moyenne de celle observée pour l'ensemble des comités : au cours de l'année 2000, il a ainsi examiné 64 nouveaux dossiers et 178 amendements (données extraites du rapport d'activité 2000).

Caractéristiques générales des protocoles OS94 et EW97

Il s'agit de deux protocoles dont le promoteur est l'Institut Gustave Roussy et l'investigateur coordonnateur un pédiatre de ce même institut.

OS94 est un essai randomisé (tirage au sort) multicentrique, dont l'objectif est de comparer deux thérapies préopératoires pour des ostéosarcomes.

EW97 est une étude non randomisée multicentrique définissant des protocoles adaptés en fonction du pronostic de patients atteints d'une tumeur d'Ewing.

I – Les conditions d’examen par le CCPPRB de Bicêtre des protocoles OS94 et EW97 ne sont pas totalement conformes à la réglementation en vigueur

La mission a examiné les conditions dans lesquelles le CCPPRB avait examiné ces protocoles au regard des dispositions du code de la santé publique (notamment articles L1123-7 et R2012 à 2018, 2029 et 2030).

I-1 : Conditions d’examen du protocole OS 94 par le CCPPRB

1.1.1 La chronologie est la suivante :

- 25/3/94 : réception par le CCPPRB du dossier envoyé par l’investigateur coordonnateur
- 31/3/94 : lettre d’accusé de réception du CCPPRB envoyée à l’investigateur coordonnateur
- 5/4/94 : réunion du CCPPRB
- 11/4/94 : lettre du président du CCPPRB indiquant à l’investigateur coordonnateur que le CCPPRB émettait trois réserves “ avant de statuer ” : le CCPPRB estimait nécessaire de rédiger des formulaires de consentement particuliers pour les enfants aptes à donner leur avis, regrettait l’absence des coordonnées et du numéro de téléphone du médecin investigateur dans le formulaire de consentement, et estimait en revanche inutile la mention du cisplatine dans ce même formulaire
- 5/5/94 : envoi d’un nouveau dossier par l’investigateur coordonnateur, qui demande si elle doit supprimer la mention du cisplatine
- 10/5/94 : réunion du CCPPRB
- 2/6/94 : courrier du président du CCPPRB à l’investigateur coordonnateur, formulant un avis favorable, sans restrictions.

- 6/12/99 : courrier de l’investigateur coordonnateur proposant un premier amendement - ajout d’un centre, avec le nom de l’investigateur, et allongement de la durée (en partie, à titre de régularisation, puisque la durée initiale prévue était dépassée)
- 14/12/99 : réunion du CCPPRB, qui émet un avis favorable
- 23/2/2000 : courrier de l’investigateur coordonnateur proposant un deuxième amendement - remplacement d’un investigateur par deux co-investigateurs
- 7/3/2000 : réunion du CCPPRB, qui émet un avis favorable
- 9/11/2000 : courrier de l’investigateur coordonnateur proposant un troisième amendement - ajout de 44 patients, et nouvelle prolongation de l’essai jusqu’au 1/6/2001 pour atteindre le nombre de patients voulu
- 14/11/2000 : réunion du CCPPRB, qui émet un avis favorable sous réserve d’obtention de l’attestation d’assurance.
-

1.1.2 La réglementation a été imparfaitement appliquée :

➤ S’agissant des conditions d’examen et de délibération relatives au projet :

- L’article R2018 stipule que le comité doit disposer des informations énumérées à l’article R2029 pour rendre un avis. Or, l’identité des investigateurs pressentis, leurs titres, expérience et fonctions n’étaient pas fournis dans ce projet, ni la brochure de l’investigateur. Il est à noter que, par la suite, dans le cadre des amendements proposés par l’investigateur coordonnateur, ce dernier a précisé l’identité des investigateurs concernés par les amendements.

- La composition du CCPPRB dans le cadre de ses délibérations est irrégulière au regard de l’article L1123-3-2^{ème} alinéa du code de la santé publique, qui dispose que “Ne peuvent valablement participer à une délibération les personnes qui ne sont pas indépendantes du promoteur et de l’investigateur de la recherche examinée ”.

En effet, en 1994, un membre titulaire du CCPPRB, salarié de l'IGR, a participé aux deux réunions au cours desquelles le CCPPRB a examiné le protocole. Le même type d'irrégularité s'est produit en 1999 et 2000, puisque le président du CCPPRB, présent au moment de l'examen des deux premiers amendements, était salarié de l'IGR.

La composition du CCPPRB lors des réunions susmentionnées est clairement irrégulière au regard du texte de loi. Il ne saurait en effet être admis une acception restrictive selon laquelle un membre du CCPPRB pourrait valablement participer aux délibérations dès lors qu'il n'est pas lui-même promoteur ou investigateur.

➤ S'agissant de l'avis rendu :

- L'article R2017-2^{ème} alinéa du code de la santé publique dispose que " les avis sont rendus à la majorité simple des membres présents, sur rapport d'un des membres du comité désigné par le président ou d'une personne qualifiée figurant sur une liste établie par le préfet de région... ". Or, il ressort des procès-verbaux et des notifications d'avis rendues par le comité qu'il n'est pas procédé formellement à un vote des membres. Le président reprend, dans l'avis, le consensus qui lui a paru se dégager, en synthétisant l'intégralité des réserves émises.

Outre que la lettre du texte n'est pas respectée (il faut un vote), cette pratique de reprise de l'ensemble des réserves, mais avec des termes synthétiques, peut induire un décalage involontaire entre les objections formulées en cours de séance et la transcription dans la notification d'avis. C'est le cas en l'espèce pour le consentement des enfants, le rapporteur ayant indiqué au cours de la réunion du 5 avril 1994 qu'il fallait " rédiger 2 fiches de consentement et 2 formulaires de consentement, l'un pour les enfants en bas âge, incapables de saisir le problème et pour les enfants en âge de comprendre et de prendre la décision eux mêmes (20 ans) ", la notification du 11 avril indiquant qu'il fallait " 2 feuilles de consentement, en particulier pour les enfants aptes à donner leur avis ", et l'investigateur coordonnateur ajoutant sur cette base un seul formulaire, pour " patient majeur ", à son dossier initial.

- Le CCPPRB ne peut être réputé avoir émis un avis sur la qualité des investigateurs, comme le prévoit l'article L1123-7 du code de la santé publique, faute, comme indiqué ci-dessus, d'avoir disposé de ces informations (hormis dans le cadre des amendements).

- S'agissant plus particulièrement de la protection des personnes, le CCPPRB émet un avis sur le document écrit remis à la personne dont le consentement est sollicité, ce document étant un " résumé " des informations que l'investigateur, ou un médecin qui le représente, doit faire connaître à cette personne. Le terme de " résumé " figurant à l'article L1122-1 du code de la santé publique laisse une marge d'appréciation quant au niveau de détail requis. Sans contester cette marge d'appréciation, la mission estime que le terme de " résumé " ne peut conduire à occulter un des items énumérés à l'article 1122-1. Au cas d'espèce, le formulaire d'information approuvé par le CCPPRB ne comporte pas toutes les mentions requises :

- objectif, méthodologie, durée de l'étude : le formulaire ne comporte pas d'indication sur le tirage au sort, ni sur la date de début et de fin de l'étude (la durée est en revanche indiquée pour un patient donné) ;
- bénéfices attendus, contraintes et risques prévisibles, y compris en cas d'arrêt de la recherche avant son terme : le formulaire ne comporte pas d'indication sur les bilans périodiques auxquels est soumis le patient dans le cadre du protocole et qui sont liés à la recherche.

La mission relève par ailleurs que le comité a, dans un premier temps, souhaité plusieurs modifications mais qu'un avis favorable a été finalement rendu alors que le nouveau dossier transmis par l'investigateur coordonnateur n'avait pas intégré toutes les modifications demandées (plus particulièrement concernant le consentement des enfants, cf. supra). L'absence de procès-verbal de la réunion du 10 mai 1994 (cf. § suivant) ne permet pas de déterminer si cette position finale s'appuie sur une nouvelle réflexion de fond du comité.

➤ S'agissant de la conservation par le comité des dossiers, rapports et délibérations :

Le comité ne dispose pas d'archive relative aux délibérations qui ont abouti à formuler un avis favorable à la recherche le 10 mai 1994 : en effet, le procès-verbal de cette séance est muet sur le protocole OS94.

1.2 Conditions d'examen du protocole EW97 par le CCPPRB

1.2.1 Chronologie :

- 24/6/97 : courrier de l'investigateur coordonnateur
- 2/7/97 : lettre d'accusé de réception du CCPPRB envoyée à l'investigateur coordonnateur
- 9/7/97 : réunion du CCPPRB
- 17/7/97 : lettre du président du CCPPRB à l'investigateur coordonnateur demandant des éclaircissements sur le titre du protocole, l'absence de groupe de référence, la lettre d'information à l'enfant

Parallèlement, deux experts ont été diligentés par le CCPPRB.

- 24/7/97 : courrier du premier expert qui estime que l'avis du CCPPRB n'est pas nécessaire, et que pour en faire une véritable recherche au sens de la loi Huriet, il faut en renforcer la qualité scientifique
- 21/8/97 : courrier du second expert qui considère également qu'il ne s'agit pas d'une recherche en l'absence de groupe contrôle et conseille, compte tenu de la difficulté de l'exercice s'agissant de maladies rares, de s'intégrer à une recherche internationale
- 23/7/97 : courrier de l'investigateur coordonnateur qui donne son accord pour le changement du titre de l'essai, mais souligne en revanche la difficulté à recueillir un consentement écrit des enfants
- 29/7/97 : courrier du président du CCPPRB convoquant l'investigateur coordonnateur à la réunion du CCPPRB du 17/9/97
- 17/9/97 : réunion du CCPPRB
- 25/9/97 : courrier du président du CCPPRB à l'investigateur coordonnateur acceptant que le CCPPRB statue à condition que soient refaits le protocole, une feuille d'information indiquant pour chaque protocole thérapeutique envisagé le résultat attendu, les effets secondaires possibles, ainsi que le risque de stérilité pour les patientes
- 31/12/97 : courrier de l'investigateur coordonnateur transmettant de nouvelles feuilles d'information pour chaque groupe diagnostique
- 11/3/98 : réunion du CCPPRB ; les 2 rapporteurs désignés pour OS94 étant excusés, un troisième rapporteur est désigné ; le procès-verbal rédigé suite à la réunion intègre à la fois le contenu de la réunion et les prises de position ultérieures : avis favorable d'un des rapporteurs initiaux au vu des nouvelles notes d'information transmises par l'investigateur coordonnateur, note de synthèse du 15/3/98 du nouveau rapporteur qui conclut : " le CCPPRB doit répondre à la question suivante : est-il suffisant d'avoir des notes d'information rectifiées, convenables, pour donner un avis favorable à un protocole controversé ? "
- 25/3/98 : courrier du trésorier du CCPPRB à l'investigateur coordonnateur notifiant un avis favorable sans restriction du CCPPRB " suite aux séances des 16 avril 1997, 19 novembre 1997 et 11 mars 1998 ". La référence à une séance du 19 novembre 1997 semble d'ailleurs erronée au regard de la chronologie reconstituée par la mission.

1.2.1 Application de la réglementation

➤ S'agissant des conditions d'examen et de délibération relatives au projet :

- La question majeure que se sont posés d'emblée les membres du comité était celle de leur compétence sur le dossier. Les recherches biomédicales qu'ils examinent sont en effet, selon la définition posée à l'article L1121-1 du code de la santé publique, " les essais ou expérimentations organisés et pratiqués sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales ".

Or, au cas présent, le caractère expérimental du protocole EW97 était discutable. En effet, ce protocole EW97 constituait la suite du protocole EW 93, lequel n'avait pas été considéré, au moment de sa mise en oeuvre, comme relevant de la loi Huriet. Il s'agissait d'une synthèse des meilleures pratiques thérapeutiques en fonction d'éléments de pronostic. Ces pratiques thérapeutiques étant fondées sur des publications considérées comme présentant une qualité scientifique suffisante. Dès lors, l'utilité et le caractère novateur de l'étude par rapport aux travaux antérieurs est difficile à percevoir.

L'avis de certains membres du CCPPRB et des experts qui avaient été sollicités était que ce protocole était, en l'état, un " protocole de soins " et non un protocole de recherche, et qu'il ne nécessitait pas, dès lors, l'avis du CCPPRB.

La notification finale du CCPPRB n'est pas explicitée par le procès-verbal de la réunion du 11 mars 1998.

Postérieurement à la réunion, le nouveau rapporteur conclut même sa note du 15 mars sur une interrogation qui laisse le débat ouvert.

- En partant de l'option finale choisie par le CCPPRB qui, en rendant un avis, intègre ce protocole dans le champ de la loi Huriet, il apparaît que l'examen du protocole par le CCPPRB est entaché d'irrégularités de procédure. Un membre du CCPPRB, présent à la réunion du 9/7/97 et qui est intervenu au cours des débats - alors que le titulaire était présent, ce qui contrevient à l'article R 2014 du code de la santé publique -, était salarié de l'IGR. Il convient toutefois de relever que cette réunion n'a pas abouti à un avis du comité. Ce même membre du comité n'a pas délibéré aux réunions suivantes, en particulier celle qui a abouti à l'avis du CCPPRB. La participation de ce membre du comité à la première délibération aurait néanmoins dû être évitée.

Les conditions dans lesquelles a été rendu l'avis favorable final sont opaques, l'avis du nouveau rapporteur, annexé au procès-verbal de la réunion du 11 mars 1998, étant postérieur à la réunion. En outre, la notification d'avis à l'investigateur coordonnateur fait état de " membres présents lors de la délibération de votre protocole " qui étaient en fait absents, d'après la feuille de présence correspondant à la réunion du 11 mars 1998.

➤ S'agissant de l'avis rendu :

- Dans le procès-verbal de la réunion du 11/3/98, il est fait état de contacts entre l'investigateur coordonnateur et le président du CCPPRB, absent à cette séance pour raisons de santé, lesquels contacts auraient permis de lever les interrogations qui subsistaient à la suite des dernières réunions du comité. Néanmoins, le procès-verbal de la séance ne permet pas de connaître le détail de ces contacts. Il n'est donc pas possible de trouver de traces écrites des arguments qui ont permis, à ce stade, de lever les réserves émises par le comité, cela d'autant que les remarques du comité sur le défaut de lisibilité du protocole n'ont pas conduit à des modifications substantielles du projet qui a finalement recueilli un avis favorable.

- En tout état de cause, différents items doivent faire l'objet d'une information du patient et/ou des parents avant qu'ils ne formulent éventuellement leur consentement à la recherche, et les formulaires d'information approuvés, selon la réglementation, doivent être un résumé des informations fournies ; or, ces formulaires ne comportent pas toutes les mentions requises :

- objectif, méthodologie, durée de l'étude : l'objectif de l'étude n'est pas explicité ; la durée n'est pas mentionnée (sauf pour des patients, à titre individuel) ;
- bénéfices attendus, contraintes et risques prévisibles, y compris en cas d'arrêt de la recherche avant son terme : il n'y a pas d'indication sur les bilans périodiques auxquels peut être soumis le patient.

II Ces constats appellent plusieurs pistes de réflexion pour le comité

2.1 Améliorer les procédures

2.1.1 La composition du CCPPRB au moment des délibérations

La mission est consciente des difficultés pratiques rencontrées pour organiser des réunions dans les délais impartis par les textes, et respectant simultanément les conditions de quorum et d'indépendance de l'ensemble des membres par rapport au promoteur et à l'investigateur. Ces difficultés sont encore accrues actuellement par les démissions de plusieurs membres du comité - en juillet 2000, 6 membres démissionnaires au CCPPRB de Bicêtre, sur les 24 nommés. Par ailleurs, il faut éviter de décourager les bonnes volontés, et que des personnalités dont la compétence est reconnue et particulièrement utile aux comités soient amenées à considérer préférable de démissionner pour éviter de compliquer l'organisation des réunions, du fait même qu'elles appartiennent à un organisme qui est, par son rôle en matière de recherche clinique, fréquemment promoteur ou centre investigateur dans un protocole soumis au comité.

Le rapport établi en 1993 par des membres de l'IGAS et dressant un bilan d'application de la loi Huriet, ainsi que de ses perspectives, soulignait déjà ce problème d'indépendance des membres des comités. La suggestion formulée à l'époque, et que la mission reprend ici, consiste, en cas de difficulté majeure pour tenir la réunion, à transmettre le dossier à un autre CCPPRB géographiquement compétent.

Par ailleurs, le procès-verbal des réunions et la notification à l'investigateur coordonnateur doivent clairement permettre d'attester que les membres admis à délibérer étaient habilités à le faire (or, un suppléant ne peut délibérer qu'en l'absence du titulaire qu'il remplace), et indépendants par rapport au promoteur et à l'investigateur de la recherche.

2.1.2 La formulation de l'avis du CCPPRB

La mission recommande que les procès-verbaux des réunions indiquent le vote (à la majorité, à l'unanimité) exprimé à la fin de l'examen de chaque dossier. La notification à l'investigateur coordonnateur pourrait alors reprendre les termes exacts de l'avis voté, ce qui éviterait tout risque de distorsion entre le procès-verbal et la notification.

Par ailleurs, la mission appelle l'attention sur un autre type de confusion possible. Selon la réponse du CCPPRB au questionnaire du sénateur Huriet sur le fonctionnement des CCPPRB, la plupart des avis émis au cours de 1997 à 1999 étaient des "avis favorables sous réserve", qui ne sont pas prévus par la réglementation. Hormis le cas de figure prévu aux articles L1123-9 et R2018-4^{ème} alinéa du code de la santé publique, qui visent le cas précis dans lequel un avis peut être émis sous réserve de la fourniture d'informations complémentaires en cours de recherche, seuls les avis défavorables ou "avis favorables sans restriction" sont conformes à la réglementation. La mission se demande si cette pratique d'avis favorables avec réserves ne risque pas de conduire le promoteur et les investigateurs à intégrer les réserves de la manière dont ils les ont comprises et à indiquer ensuite sur leurs notices d'information aux patients que l'essai a reçu un "avis favorable". La mission recommande donc que la notification du CCPPRB soit très claire : dès lors qu'il y a des réserves, aucun avis n'est rendu, ou alors l'avis est entendu comme étant défavorable, et le protocole repasse devant le CCPPRB jusqu'à ce que celui-ci donne un avis favorable sans réserves. Il faut que le comité puisse vérifier que ses remarques ont été correctement comprises et intégrées avant la mise en œuvre du protocole et qu'aucune ambiguïté ne subsiste par rapport à l'AFSSAPS et aux patients.

2.2 Harmoniser les pratiques

Les deux protocoles examinés illustrent une série de questions de natures différentes -méthodologiques ou éthiques -, sur lesquelles les textes laissent une marge d'appréciation :

- 1) sur la compétence du CCPPRB : par rapport à la nature de l'étude (cf.EW97), ou au caractère substantiel ou non des amendements ;
- 2) sur la protection des personnes : nature des informations résumées dans la note écrite d'information, consentement des enfants (écrit ou seulement verbal).
- 3) sur les moyens de vérifier la pertinence scientifique générale d'un projet.

A défaut d'être tranchées par les autorités de tutelle ou par une clarification des textes, solution envisageable mais qui nécessite certains délais, une harmonisation des pratiques entre CCPPRB doit être recherchée. Cette recherche d'harmonisation peut passer, de manière privilégiée, par le canal de la conférence nationale des CCPPRB. Elle peut aussi s'appuyer sur des échanges informels entre CCPPRB.

Conclusion

En conclusion, la procédure d'examen par le CCPPRB des essais OS94 et EW97, respectivement en 1994 et 1997-1998, ainsi que de plusieurs amendements en 1999 et 2000, comporte plusieurs irrégularités, dont la principale tient à la composition du comité lorsqu'il a examiné ces protocoles.

La mission tient néanmoins à fortement nuancer son appréciation des conditions d'examen par le CCPPRB de Bicêtre des essais thérapeutiques OS94 et EW97. En effet, si le présent rapport est, par nature, axé sur les irrégularités relevées, la mission souhaite néanmoins souligner en conclusion que les documents qu'elle a pu analyser font ressortir le sérieux du travail accompli par le CCPPRB, dans des conditions de fonctionnement qui n'étaient pas l'objet de la mission, mais dont d'autres enquêtes ont pu relever parfois le caractère précaire.

S'agissant du protocole EW97, il faut d'ailleurs rappeler que la nécessité de le soumettre au cadre de la loi Huriet est contestable : les experts auquel le comité avait fait appel considéraient que l'étude n'avait pas besoin de passer devant le CCPPRB, et plusieurs membres du comité étaient également de cet avis. Il semble que le comité ait finalement rendu un avis pour des raisons d'opportunité, justifiées par l'investigateur coordonnateur par un contexte très particulier (en particulier, pour parler en cours pour la mise en place d'un protocole international). Pour autant, la procédure suivie - et d'ailleurs la durée mise avant obtention d'un avis favorable - indique que le comité a souhaité faire une analyse au fond - appel à des experts, convocation de l'investigateur coordonnateur, discussions...

Anne AMSON

OBSERVATIONS DU COMITE CONSULTATIF DE PROTECTION DES
PERSONNES DANS LA RECHERCHE BIOMEDIACLE DE BICETRE
- REPONSES EN RETOUR DE LA MISSION IGAS

C.C.P.P.R.B. de Bicêtre

Bureau :

Président : Marcel HAYAT (†)
Secrétaires : Catherine ASTOUL
Roger DUCARRE
Trésorier : Marc PUCHEAULT

Secrétariat :

Madame Brigitte PILATE
Cour de Sibérie -Porte 41 - Rez-de-chaussée)
e.mail ccpprb.bicetre@wanadoo.fr
site internet : <http://perso.wanadoo.fr/ccpprb.bicetre>

Madame BONNET-GALZY
Inspection Générale des Affaires Sociales
Section des rapports
25/27 rue d'Astorg
75008 PARIS

Bicêtre, le 19 février 2002

Groupe 1

Marc PUCHEAULT
Pierre FRANCOIS
Renaud de BEAUREPAIRE
Agnès LAPLANCHE

Groupe 2

Roger DUCARRE
Thierry EHRHARD

Objet : Inspection CCPPRB Bicêtre
Vos références : rapport n° 2001/145

Groupe 3

Jacques CARRE
Anne-Marie TABURET
Gérard BARON

Madame,

Je vous prie de trouver ci-dessous nos observations relatives au rapport que vous nous avez transmis.

Groupe 4

Catherine ASTOUL
Danièle SALVAT

Veuillez m'excuser du retard apporté à celles-ci, retard consécutif au décès brutal de notre président.

Groupe 6

Martine LE MEUR
Catherine HENRY

En effet, c'est lui en présence de Madame PILATE qui a été auditionné et je me permets de reprendre ces propres observations qu'il nous a laissé :

1°) Une remarque d'ordre général à savoir que l'IGAS ne se base, en ce qui concerne les protocoles, que sur les rapports faits par les membres du CCPPRB alors différents de ceux qui sont interrogés. Il n'y a pas eu à notre connaissance d'audition du président d'alors ni de la secrétaire en fonction jusqu'au début de l'année 1998.

2°) Les remarques sur les points précis :

- concernant le paragraphe 1-1-2, il paraît abusif de dire que les avis sont rendus " sans vote des membres ". En effet, le président au terme de la discussion de chaque protocole demande s'il y a des abstentions ou des refus et en fonction du résultat l'avis est donc donné de façon démocratique.

3°) une remarque concernant les procès verbaux : d'après la loi, il n'est pas obligatoire d'avoir des procès verbaux détaillés sur l'examen de chaque dossier. La loi oblige seulement à une notification à l'investigateur et à

1'AFSSAPS du résultat des débats.

Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale
Hôpital de Bicêtre - 78, rue du Général Leclerc- 94270 Kremlin Bicêtre
Tél. : (33) 01 45 21 28 46 – Fax : (33) 01 45 21 21 45

Sur le 1°) :

L'IGAS s'est basée sur les documents écrits archivés par le CCPPRB de Bicêtre pour établir ses constats. Les sources écrites sont toujours privilégiées sur les sources verbales, d'autant qu'il s'agit de procédures datant en partie d'il y a plusieurs années.

Sur le 2°) : Les procès-verbaux des séances ayant conduit aux avis émis pour les deux protocoles examinés ne font pas apparaître la question posée par le président et les réponses obtenues – le cas échéant, sous la forme de “ aucun refus ou abstention ”.

Sur le 3°) : L'article R2018 du code de la santé publique, issu de l'article 3 du décret n°97-888 du 1^{er} octobre 1997, dispose en son dernier alinéa que “ les dossiers, rapports, délibérations et avis sont conservés par le comité, dans des conditions assurant leur confidentialité, pendant un minimum de dix ans. ” Cette disposition renvoie à la nécessité de garder une trace suffisante des délibérations.

Il me semble, pour ma part, nécessaire de rappeler que le mode de fonctionnement des C.C.P.P.R.B., lors de leur installation en 1991, n'était pas encadré par des règles précises. Je me porte témoin des choix arrêtés et poursuivis par toutes les équipes :

1°) un total bénévolat nous rendant par ce fait totalement libre de nos décisions prises en notre âme et conscience et en totale indépendance vis-à-vis des promoteurs ;

2°) l'investissement en un secrétariat temps plein, lourd sur le plan financier, mais que nous avons toujours souhaité afin de garder mémoire de notre travail par des archives et des écrits les plus complets. Ceci, je vous le rappelle, n'est pas une obligation ;

3°) Lors de son existence le CCPPRB de Bicêtre a dû faire face à la désaffection de bon nombre de ses membres, notamment sur le plan juridique. Ceux-ci, à ce jour, ne sont d'ailleurs toujours pas remplacés ;

4°) Les membres n'ont pu profiter à aucun moment de la part de nos autorités de tutelle d'aucune formation ;

On peut regretter que le sérieux, toujours de mise depuis 10 ans, soit ce jour entaché par un soupçon de " malfaçon ".

En tout état de cause, comme son nom l'indique, le Comité rend des avis consultatifs. L'AFSSAPS aurait pu, comme elle a su le faire, prendre parti et rectifier un avis.

Je vous prie, Madame, de croire en l'expression de mes dévouées salutations.

Docteur Marc PUCHEAULT
Président du C.C.P.P.R.B par intérim

La mission a tenu à marquer en conclusion qu'elle constatait que le travail du CCPPRB était sérieux, même s'il était entaché de certaines irrégularités.

**Annexe n°9 – note d’information et formulaire de consentement
attachés à la recherche “ OS94 ”**

OS94 - Information des parents

Madame, Monsieur,

Le Docteur vous a expliqué que votre enfant est (vous êtes) atteint d'une tumeur osseuse appelée ostéosarcome. La prise en charge de cette maladie fait appel à deux types de traitement :

- Un traitement médical comprenant des médicaments administrés par perfusion intraveineuse appelés chimiothérapie. Il est donné avant la chirurgie pour diminuer la taille de la tumeur et permettre une chirurgie la plus conservatrice possible, et après l'intervention pour consolider les résultats et prévenir les rechutes.

- Un traitement chirurgical au niveau de l'os malade.

Après la biopsie osseuse qui a permis de confirmer le diagnostic, le traitement commence par la chimiothérapie. Celle-ci comprend du Méthotrexate à forte dose dont on connaît l'efficacité habituelle dans cette maladie. Jusqu'à ces dernières années, l'Adriamycine y était associée. Récemment, on a découvert que l'association de VPI6 et Ifosfamide était aussi très efficace et la question se pose de savoir si cette efficacité est supérieure à celle de l'Adriamycine.

C'est la raison pour laquelle nous devons comparer ces deux associations dans l'étude à laquelle nous vous proposons de faire participer votre enfant (de participer). Si vous acceptez que votre enfant participe (de participer), il recevra (vous recevrez) soit l'association que nous testons, soit l'association utilisée jusqu'à ce jour.

Dans les deux cas, la durée du traitement préopératoire est de 12 à 15 semaines et le traitement comprend 9 cures de chimiothérapie. Les inconvénients que l'on peut prévoir incluent des vomissements, une diminution de la numération formule sanguine (en particulier les globules blancs avec risque d'infection et les plaquettes avec risques de saignements), chute de cheveux. Une toxicité sur le cœur est possible avec l'Adriamycine, c'est pourquoi la fonction du muscle cardiaque sera régulièrement + contrôlée chez votre enfant. Une toxicité sur le rein est possible avec

l'Ifosfamide et le Cis-Platinum ; c'est pourquoi la fonction rénale sera régulièrement contrôlée. Une toxicité auditive est également possible avec le Cis-Platinum justifiant les audiogrammes de surveillance.

A la moindre alerte, une adaptation du traitement sera réalisée afin que votre enfant soit traité dans les meilleures conditions de sécurité et d'efficacité.

L'efficacité du traitement est évaluée par l'examen au microscope des cellules de la tumeur enlevée par le chirurgien. Cet examen s'appelle l'examen anatomo-pathologique. Après l'intervention chirurgicale la chimiothérapie est poursuivie en fonction des résultats de cet examen anatomo-pathologique.

Vous êtes libres de refuser de faire participer votre enfant (de participer) à cette étude. Dans ce cas, il recevra (vous recevrez) le traitement utilisé jusqu'à maintenant par Méthotrexate à forte dose et Adriamycine en première ligne.

AUTORISATION DES PARENTS

Pour la participation de leur enfant à l'étude ostéosarcome 94.

Je soussigné :

NOM

Prénom

Père / Mère / Tuteur de l'enfant :

NOM

Prénom

Après avoir pris connaissance des renseignements fournis dans la fiche d'information ci-jointe et obtenu les informations souhaitées du médecin, j'autorise la participation de mon enfant à cette étude. Je garde la possibilité, au cas où je le désirerais, de retirer mon consentement sans supporter aucune responsabilité.

A, le/...../.....

Signature :

N.B. Conformément aux recommandations émises dans le texte de loi N 88-1138 paru au J.O. du 20 Décembre 1988, ce document, approuvé par le CCPPRB (Comité Consultatif de Protection des Personnes soumises à des Recherches Biomédicales) de Bicêtre, qui a donné un avis favorable à cette étude le 5 avril 1994 a pour objet d'authentifier votre approbation, votre permission et votre collaboration à l'étude d'un nouveau traitement.

AUTORISATION DU PATIENT

Pour sa participation à l'étude ostéosarcome 94.

Je soussigné :

NOM

Prénom

Après avoir pris connaissance des renseignements fournis dans la fiche d'information ci-jointe et obtenu les informations souhaitées du médecin, je donne mon accord pour participer à cette étude. Je garde la possibilité, au cas où je le désirerais, de retirer mon consentement sans supporter aucune responsabilité.

A, le .../...../....

Signature :

N.B. Conformément aux recommandations émises dans le texte de loi N° 88-1138 paru au J.O. du 20 Décembre 1988, ce document , approuvé par le CCPPRB (Comité Consultatif de Protection des Personnes soumises à des Recherches Biomédicales) de Bicêtre, qui a donné un avis favorable à cette étude le 5 avril 1994 a pour objet d'authentifier votre approbation, votre permission et votre collaboration à l'étude d'un nouveau traitement.

**Annexe n° 10 - note d'information et formulaire de recueil du
consentement**

attachés au protocole EW97

INFORMATION DES PARENTS

(ETUDE EW97, Tous groupes)

Madame, Monsieur,

Comme vous l'a expliqué le Docteur, votre enfant est atteint d'une tumeur maligne appelée sarcome d'Ewing qui fait partie de la famille des tumeurs neuroectodermiques. Son traitement repose sur la chimiothérapie et un traitement local de la tumeur (chirurgie ou/et radiothérapie).

La chimiothérapie comporte des associations de médicaments dont on connaît l'efficacité dans ces tumeurs. Les premières cures sont les mêmes pour tous les enfants et comportent de l'endoxan et de l'adriamycine. La poursuite du traitement est modulée en fonction d'un certain nombre de critères : caractéristiques de la maladie au diagnostic (localisée ou diffuse), taille initiale de la tumeur, possibilités de résection chirurgicale, réponse aux premières cures de chimiothérapie.

La chimiothérapie détruit les cellules tumorales mais peut aussi endommager les cellules saines. Pendant le traitement, la chimiothérapie est responsable de la chute des cheveux, de la baisse des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes (la baisse de ces cellules sanguines s'appelle " aplasie "). Ces complications sont transitoires mais leur intensité peut nécessiter des mesures particulières. Ainsi la chimiothérapie entraîne un risque de fièvre pouvant justifier l'hospitalisation d'urgence, des transfusions peuvent être nécessaires. L'endoxan peut provoquer des saignements au niveau de la vessie en cas d'hydratation insuffisante, raison pour laquelle ce médicament doit être donné en une seule prise le matin, en assurant des boissons suffisantes dans la journée.

A plus long terme, l'adriamycine peut entraîner des modifications de la contractilité du muscle cardiaque, c'est pourquoi celle-ci sera régulièrement surveillée pendant le traitement. L'endoxan peut occasionner une diminution chez les garçons du nombre de spermatozoïdes à l'âge adulte. D'autres complications peuvent survenir mais elles sont très rares.

La radiothérapie est un moyen efficace de traiter la maladie lorsqu'il n'est pas possible de retirer chirurgicalement la tumeur de façon complète. Son indication sera discutée en fonction du résultat de la chirurgie et de la réponse de la tumeur à la chimiothérapie. Elle peut avoir des conséquences sur la croissance du squelette et sur les organes qui sont proches de la tumeur.

Au diagnostic et à différents moments du traitement seront réalisés des prélèvements de moelle osseuse et des prélèvements sanguins qui seront analysés à la recherche de cellules anormales par des méthodes cytologiques et des méthodes de biologie moléculaire. Les examens de biologie moléculaire rentrent dans le cadre d'un programme de recherche visant à comprendre les mécanismes du développement et de l'extension tumorale. Les résultats des examens de biologie moléculaire n'auront peut-être pas de conséquences immédiates dans le traitement. Ils participeront à la progression de nos connaissances dans le domaine de la biologie des tumeurs.

Ce protocole a été soumis au Comité Consultatif de Protection Des Personnes dans la Recherche Biomédicale de la faculté de Bicêtre. Ce comité a émis un avis favorable, en accord avec les dispositions de la loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988.

Les données concernant votre enfant seront informatisées dans le respect de la loi 78-17 du 6 Janvier 1978 modifiée, relative à l'informatique, aux Fichiers et aux Libertés.

La loi française fait obligation de demander le consentement éclairé des parents à la participation de leur enfant à l'étude, ce qui n'enlève au aucun cas la responsabilité médicale des médecins qui soignent leur enfant. Votre signature est demandée pour confirmer que vous avez été correctement informés de cette étude.

Le médecin qui soigne votre enfant répondra à toutes les questions que vous désirez lui poser.

INFORMATION DES PARENTS

(ETUDE EW97, groupe A)

A remettre au début de la chimiothérapie d'entretien

Madame, Monsieur,

Votre enfant est traité depuis quelques mois pour un sarcome d'Ewing qui fait partie de la famille des tumeurs neuroectodermiques.

L'efficacité des premières cures de chimiothérapie sur sa tumeur a été importante et le traitement doit être poursuivi par une chimiothérapie " d'entretien " pour consolider ce résultat.

Cette chimiothérapie comportera 6 cures associant de la vincristine (oncovin) et de l'actinomycine, et 6 cures d'endoxan et d'adriamycine, identiques à celles qu'il a reçu au début de sa maladie.

Nous ne connaissons actuellement aucune complication à long terme de la vincristine ou de l'actinomycine. L'adriamycine peut aussi avoir pour effet tardif des modifications de l'échographie cardiaque qui sera surveillée régulièrement ou une diminution chez les garçons du nombre de spermatozoïdes à l'âge adulte. D'autres complications peuvent survenir mais elles sont très rares.

L'utilisation de la radiothérapie sera discutée en fonction du caractère complet ou non de la chirurgie.

La durée total du traitement est d'environ 10 mois.

Ce protocole a été soumis au Comité Consultatif de Protection Des Personnes dans la Recherche Biomédicale de la faculté de Bicêtre. Ce comité a émis un avis favorable, en accord avec les dispositions de la loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988.

INFORMATION DES PARENTS

(ETUDE EW97, groupe B)

A remettre au début de la chimiothérapie d'entretien

Madame, Monsieur,

Votre enfant est traité depuis quelques mois pour un sarcome d'Ewing qui fait partie de la famille des tumeurs neuroectodermiques.

L'évaluation de l'effet des premières cures de chimiothérapie sur sa tumeur a montré qu'il était nécessaire d'intensifier cette chimiothérapie en donnant des médicaments dont l'efficacité dans cette maladie est démontré depuis plusieurs années.

La chimiothérapie comportera 6 cures associant de la vincristine et de l'actinomycine, et 6 cures associant de l'ifosfamide (holoxan) et du VP16 (étoposide).

Le risque d'infections est plus important après les cures contenant de l'ifosfamide qu'après les cures initiales ou les cures contenant de l'actinomycine.

L'ifosfamide peut provoquer des saignements au niveau de la vessie en cas d'hydratation insuffisante, raison pour laquelle ce médicament est donné en perfusion, en assurant une hydratation suffisante et en association du MESNA, médicament qui protège la vessie contre les produits de dégradation de l'ifosfamide. Une altération de la fonction rénale est aussi possible avec l'ifosfamide, raison pour laquelle celle-ci sera régulièrement surveillée pendant le traitement. D'autres complications peuvent survenir mais elles sont très rares.

Nous ne connaissons actuellement aucune complication à long terme de la vincristine ou de l'actinomycine.

L'utilisation de la radiothérapie sera discutée en fonction du caractère complet ou non de la chirurgie, de l'évaluation de l'effet de la chimiothérapie sur la tumeur retirée chirurgicalement.

La durée totale du traitement est d'environ 10 mois.

Ce protocole a été soumis au Comité Consultatif de Protection Des Personnes dans la Recherche Biomédicale de la faculté de Bicêtre. Ce comité a émis un avis favorable, en accord avec les dispositions de la loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988.

INFORMATION DES PARENTS

(ETUDE EW97, groupe C)

A remettre au début de la chimiothérapie de seconde ligne

Madame, Monsieur,

Votre enfant est traité depuis quelques mois pour un sarcome d'Ewing qui fait partie de la famille des tumeurs neuroectodermiques.

L'évaluation de l'effet des premières cures de chimiothérapie sur sa tumeur a montré qu'il était nécessaire de renforcer cette chimiothérapie en donnant des médicaments dont l'efficacité dans cette maladie est démontré depuis plusieurs années.

La chimiothérapie comportera 2 ou 3 cures de chimiothérapie associant de l'ifosfamide (holoxan) et du P16 (étoposide) avant une chimiothérapie intensive comportant des médicaments donnés à très forte dose nécessitant l'utilisation de " cellules souches ". Les cellules souches sont des cellules fabriquées par la moelle osseuse et qui donnent naissance aux cellules sanguines, globules rouges, globules blancs et plaquettes. Elles sont sensibles à la chimiothérapie donnée à forte dose mais elles peuvent être protégées par un prélèvement réalisé avant l'administration de cette chimiothérapie. Conservées sous forme réfrigérée, elles peuvent être redonnées après la chimiothérapie et elles conservent leur capacité à produire les cellules sanguines normales.

La chimiothérapie à forte dose entraîne de façon constante une " aplasie " profonde. Cette aplasie peut se compliquer d'infections, de diarrhées, d'inflammation des muqueuses buccales et œsophagiennes (mucite "). Elle requiert le plus souvent l'alimentation par voie intraveineuse. Elle rend nécessaire l'hospitalisation de l'enfant en milieu protégé jusqu'à la fin de cette période.

L'ifosfamide peut provoquer des saignements au niveau de la vessie en cas d'hydratation insuffisante, ?on pour laquelle ce médicament est donné en perfusion, en assurant une hydratation suffisante et en association du MESNA, médicament qui protège la vessie contre les produits de dégradation de l'ifosfamide. L'altération de la fonction rénale est aussi possible avec l'ifosfamide, raison pour laquelle celle-ci sera régulièrement surveillée pendant le traitement. D'autres complications peuvent survenir mais elles sont très ?

La chimiothérapie à forte dose entraîne une diminution chez les garçons du nombre de spermatozoïdes à l'âge adulte et peut entraîner chez la fille une diminution du nombre des ovules.

La radiothérapie sera donnée à la fin du traitement de chimiothérapie.

Ce protocole a été soumis au Comité Consultatif de Protection Des Personnes dans la Recherche Biomédicale de la faculté de Bicêtre. Ce comité a émis un avis favorable, en accord avec les dispositions de la loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988.

INFORMATION DES PARENTS

(ETUDE EW97, groupe des tumeurs métastatiques)

A remettre au début de la chimiothérapie par Ifosfamide + VPI 6

Madame, Monsieur,

Votre enfant est traité depuis quelques mois pour un sarcome d'Ewing qui fait partie de la famille des tumeurs neuroectodermiques.

Le caractère diffus (métastatique) de sa tumeur dès le diagnostic rend nécessaire de renforcer cette chimiothérapie en donnant des médicaments dont l'efficacité dans cette maladie est démontré depuis plusieurs années.

La chimiothérapie comportera 2 cures de chimiothérapie associant de l'ifosfamide (holoxan) et du VP16 (étoposide) avant une chimiothérapie intensive comportant des médicaments donnés à très forte dose et nécessitant l'utilisation de " cellules souches ". Les cellules souches sont des cellules fabriquées par la moelle osseuse et qui donnent naissance aux cellules sanguines, globules rouges, globules blancs et plaquettes. Elles sont sensibles à la chimiothérapie donnée à forte dose mais elles peuvent être protégées par un prélèvement réalisé avant l'administration de cette chimiothérapie. Conservées sous forme réfrigérée, elles peuvent être redonnées après la chimiothérapie et elles conservent leur capacité à produire les cellules sanguines normales.

La chimiothérapie à forte dose entraîne de façon constante une " aplasie " profonde. Cette aplasie peut se compliquer d'infections, de diarrhées, d'inflammation des muqueuses buccales et œsophagiennes (" mucite "). Elle requiert le plus souvent l'alimentation par voie intraveineuse. Elle rend nécessaire l'hospitalisation de l'enfant en milieu protégé jusqu'à la fin de cette période.

L'ifosfamide peut provoquer des saignements au niveau de la vessie en cas d'hydratation insuffisante, raison pour laquelle ce médicament est donné en perfusion, en assurant une hydratation suffisante et en association du MESNA, médicament qui protège la vessie contre les produits de dégradation de l'ifosfamide. Une altération de la fonction rénale est aussi possible avec l'ifosfamide, raison pour laquelle celle-ci sera

régulièrement surveillée pendant le traitement. D'autres complications peuvent survenir mais elles sont très rares.

La chimiothérapie à forte dose entraîne une diminution chez les garçons du nombre de spermatozoïdes à l'âge adulte et peut entraîner chez la fille une diminution du nombre des ovules.

L'utilisation de la radiothérapie sera discutée en fonction du caractère complet ou non de la chirurgie, de l'évaluation de l'effet de la chimiothérapie sur le tumeur retirée chirurgicalement.

Ce protocole a été soumis au Comité Consultatif de Protection Des Personnes dans la Recherche Biomédicale de la faculté de Bicêtre. Ce comité a émis un avis favorable, en accord avec les dispositions de la loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988.

AUTORISATION DES PARENTS

AUTORISATION DES PARENTS POUR LA PARTICIPATION DE LEUR ENFANT A
L'ETUDE DE LA SOCIETE FRANCAISE D'ONCOLOGIE PEDIATRIQUE POUR LE
TRAITEMENT DES TUMEURS OSSEUSES

Je soussigné: NOM : Prénom

Père / Mère / Tuteur de l'enfant :

NOM : Prénom:

Certifie avoir pris connaissance des renseignements fournis dans la fiche d'information ci-jointe, avoir obtenu les informations souhaitées du Dr sur l'état de santé de mon enfant, les traitements qui lui seront dispensés, ainsi que les risques prévisibles inhérents à ces traitements.

C'est en toute connaissance de cause que nous autorisons les médecins à pratiquer ces traitements.

Nous acceptons que les données concernant le traitement de notre enfant puissent faire l'objet d'un enregistrement nominatif informatisé dans un but de recherche clinique et dans le respect de la loi "informatique et liberté".

Nous reconnaissons avoir reçu un original de ce consentement et nous réservons le droit de le révoquer, à tout moment.

Ale

Signature

Signature du mineur (*)

NB : Conformément aux recommandations émises dans le texte de loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988, ce document, approuvé par le comité d’Ethique de la faculté de Bicêtre, a pour but d’authentifier votre approbation, votre permission et votre collaboration à l’étude d’un nouveau traitement.

(*) si le mineur est apte à exprimer sa volonté