



Président : Jean-Michel ZUCKER
 Vice-Présidente : Hélène CHAPPUY
 Trésorière : Ouarda TAMINE
 Secrétaire : Chantal AUBERT-FOURMY

Siège social :
 Institut Curie Présidence
 26 rue d'Ulm
 75248 PARIS cedex 05



Demande d'audition auprès du Comité Consultatif National d'Ethique

Paris, le 26 février 2018,

Dans le cadre de la révision des Lois de Bioéthique, le CERPed, Cercle d'Ethique en recherche pédiatrique souhaite être auditionné par le CCNE au sujet de 2 dossiers :

- I- L'examen du génome complet proposé ou exigé au décours de certaines recherches sur la personne humaine
- II- La possibilité d'inclure des mineurs de 12-17 ans concomitamment aux personnes majeures, lors de phases précoces (phase I/II) du développement de certains nouveaux produits, à visée immunitaires notamment.

Présentation du CERPed

Le CERPed est une association ayant pour but de contribuer à la promotion de l'éthique dans la recherche en pédiatrie. Créé en 2009, il est issu de la Commission de pédiatrie de la CNCP (Conférence nationale des CPP¹), afin d'ouvrir ses réunions à des membres qualifiés ne faisant pas partie d'un CPP et d'enrichir ainsi ses travaux.

Il est constitué des pédiatres, médecin généraliste, psychologues, soignants infirmiers, professionnels en santé publique et représentants des parents.

Ses principaux travaux :

- Contribution à la rédaction de certaines dispositions de la Loi Jardé(cf PJ)
 Le CERPed a été auditionné en 2009 par les rapporteurs du Sénat et 4 des 5 propositions qu'il a faites ont été retenues dans la rédaction finale : notamment concernant l'accession à la majorité, modification de l'Article L1122-2 a bis et a ter du CSP² et prolongation de l'assurance pour les mineurs jusqu'à 10 ans après la majorité (Article 1121-10 du CSP)
- Recommandations aux CPP pour l'examen d'un protocole de recherche incluant des mineurs ;
 La première version de 2008 a été régulièrement mise à jour. Vous trouverez en PJ la dernière version de juillet 2017
- Programme Pédiapic
 Rédaction de documents à destination des familles afin d'expliquer les enjeux de la recherche, de faciliter le dialogue enfant-parents-soignants, d'aider les enfants et leur parents à prendre sereinement leur décision de participer ou non à une recherche. Ont notamment été publiés, un livret illustré et des pictogrammes pouvant accompagner les notices d'information destinées aux enfants et aux adolescents.
- Documents d'aide à la rédaction des notices d'information destinées aux enfants, adolescents et parents, sur les sujets à controverse : signature (ou non) du formulaire d'acceptation par les mineurs, contraception et grossesse chez la mineure au décours d'une recherche portant sur un médicament.

I. Examen de gènes sans rapport avec la pathologie étudiée lors de certaines recherches sur la personne humaine

Les progrès techniques rapides en matière d'analyse des données génétiques conduisent à considérer de plus en plus l'examen du génome complet comme une pratique courante. Depuis quelques mois (moins de 2 ans) les CPP observent que des protocoles de recherches sur la personne

¹ Comités de Protection des personnes : ils donnent un avis délibératif sur tout protocole de recherche impliquant la personne humaine, parallèlement à l'autorisation des autorités de tutelle.

² CSP : Code de santé publique

humaine ne demandent plus seulement d'étudier les gènes constitutifs pouvant être en relation avec la pathologie étudiée et la sensibilité aux médicaments étudiés (pharmacogénétique), mais très souvent d'étudier l'ensemble du génome d'une personne, sans préciser de processus spécifique d'information.

Hors contexte de recherche scientifique, l'étude des caractéristiques des gènes d'une personne est encadrée par la Loi et les Règles de bonnes pratiques en génétique constitutionnelle à des fins médicales (Agence de biomédecine et HAS)

Article L1131-1-2 Créé par [LOI n°2011-814 du 7 juillet 2011 - art. 2](#)

Préalablement à la réalisation d'un examen des caractéristiques génétiques d'une personne, le médecin prescripteur informe celle-ci des risques qu'un silence ferait courir aux membres de sa famille potentiellement concernés si une anomalie génétique grave dont les conséquences sont susceptibles de mesures de prévention, y compris de conseil génétique, ou de soins était diagnostiquée. Il prévoit avec elle, dans un document écrit.....

La personne est tenue d'informer les membres de sa famille potentiellement concernés dont elle ou, le cas échéant, son représentant légal possède ou peut obtenir les coordonnées, dès lors que des mesures de prévention ou de soins peuvent leur être proposées.

Si la personne ne souhaite pas informer elle-même les membres de sa famille potentiellement concernés, elle peut demander par un document écrit au médecin prescripteur, qui atteste de cette demande, de procéder à cette information.....

Article L1131-3 Modifié par [LOI n°2011-814 du 7 juillet 2011 - art. 4](#)

Sous réserve des dispositions du troisième alinéa de l'article L. 1131-2-1, sont seuls habilités à procéder à des examens des caractéristiques génétiques d'une personne ou à son identification par empreintes génétiques à des fins médicales les praticiens agréés à cet effet par l'Agence de la biomédecine mentionnée à l'article L. 1418-1 dans des conditions fixées par voie réglementaire.

Les personnes qui procèdent à des examens des caractéristiques génétiques d'une personne ou à son identification par empreintes génétiques à des fins de recherche scientifique sont agréées dans des conditions fixées par voie réglementaire.

Article R1131-4 du CSP Modifié par [Décret n°2008-321 du 4 avril 2008 - art. 1](#)

Préalablement à l'expression écrite de son consentement, la personne est informée des caractéristiques de la maladie recherchée, des moyens de la détecter, du degré de fiabilité des analyses ainsi que des possibilités de prévention et de traitement. En outre, elle est informée des modalités de transmission génétique de la maladie recherchée et de leurs possibles conséquences chez d'autres membres de sa famille.

Les informations mentionnées au précédent alinéa sont portées à la connaissance de la personne de confiance, de la famille ou d'un proche lorsque ces personnes sont consultées en application du deuxième alinéa de [l'article L. 1131-1](#).

Lorsque la personne intéressée est un mineur ou un majeur sous tutelle, le consentement est donné, dans les conditions du premier alinéa, par les titulaires de l'autorité parentale ou le représentant légal. En outre, le consentement du mineur ou du majeur sous tutelle est systématiquement recherché s'il est apte à exprimer sa volonté et à participer à la décision

Article R1131-5 du CSP Modifié par [Décret n°2008-321 du 4 avril 2008 - art. 1](#)

Chez un patient présentant un symptôme d'une maladie génétique, la prescription d'un examen des caractéristiques génétiques ne peut avoir lieu que dans le cadre d'une consultation médicale individuelle.

Chez une personne asymptomatique mais présentant des antécédents familiaux, la prescription d'un examen des caractéristiques génétiques ne peut avoir lieu que dans le cadre d'une consultation médicale individuelle. Cette consultation est effectuée par un médecin œuvrant au sein d'une équipe pluridisciplinaire rassemblant des compétences cliniques et génétiques. Cette équipe se dote d'un protocole type de prise en charge et se déclare auprès de l'Agence de la biomédecine selon des modalités fixées par décision du directeur général de l'agence.

Les examens ne peuvent être prescrits chez un mineur ou chez un majeur sous tutelle que si celui-ci ou sa famille peuvent personnellement bénéficier de mesures préventives ou curatives immédiates.

Le médecin consulté délivre une attestation certifiant qu'il a apporté à la personne concernée les informations définies à [l'article R. 1131-4](#) et qu'il en a recueilli le consentement dans les conditions prévues au même article. Cette attestation est remise, selon le cas, soit au praticien agréé réalisant l'examen mentionné au 1° et au 2° de [l'article R. 1131-2](#), soit au praticien responsable de la réalisation de l'examen mentionné au 3° du même article ; le double de cette attestation est versé au dossier médical de la personne concernée.

Par ailleurs, « Toute personne a accès à l'ensemble des informations concernant sa santé détenues, à quelque titre que ce soit, par des professionnels et établissements de santé... » (Article 1111-7 du CSP)

Le CERPed demande qu'il soit précisé dans le Code de santé publique :

« Lorsque dans le cadre d'une recherche sur la personne humaine, hors recherche sur des collections biologiques ne permettant pas la levée de l'anonymat, l'examen de gènes sans relation avec la pathologie de la personne concernée est envisagée, la personne qui se prête à cette recherche recevra

par un médecin qualifié conformément à l'article L1131-3 du CSP, l'information préconisée par les Règles de bonnes pratiques en génétique constitutionnelle à des fins médicales.

L'information doit notamment porter sur :

- La finalité ou les finalités du test
- La possibilité de découverte fortuite d'une anomalie génétique et ses conséquences :
 - Les possibilités de prévention, de traitement, de diagnostic prénatal
 - Les conséquences familiales du résultat du test génétique
 - Les limites des tests génétiques (limite des techniques, des connaissances, et risque de n'obtenir aucun résultat)
 - Les modalités de communication du résultat, y compris les délais probables
 - L'information de la parentèle

Le consentement à cette analyse génétique se fera sur un document spécifique précisant le caractère optionnel ou obligatoire de ces analyses pour être inclus dans la recherche proposée.

Dans le cadre d'une recherche scientifique, aucune analyse des caractéristiques génétiques autres que celles qui sont directement en relation avec la pathologie dont il est atteint ne pourra être proposée chez une personne mineure »

Par ailleurs le CERPed propose :

« Hors recherche sur des collections biologiques ne permettant pas la levée de l'anonymat ,lorsqu'un mineur dont des échantillons biologiques ont été stockés à des fins de recherche, devient majeur , il doit recevoir un information appropriée et son consentement à la poursuite de la conservation de ses échantillons doit être recherchée. »

II. Possibilité d'inclure des mineurs de 12-17 ans concomitamment aux personnes majeures, lors de phases précoces (phase I/II) du développement de certains nouveaux produits

Le CERPed a été saisi d'une demande d'avis sur la possibilité d'inclure des mineurs de 12-17 ans concomitamment aux personnes majeures, lors de phases précoces (phase I/II) du développement de certains nouveaux produits, notamment en immunologie. Les domaines concernés sont l'oncopédiatrie et certaines maladies rares immunitaires de l'enfant. Les enjeux sont complexes et dans sa rédaction actuelle, la Loi ne permet pas de surmonter toutes les difficultés.

- Article 32 du REGLEMENT (UE) NO 536/2014 DU PARLEMENT EUROPEEN 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain

« Essais cliniques sur les mineurs :

1. Un essai clinique ne peut être conduit sur des mineurs que si, outre les conditions prévues à l'article 28, l'ensemble des conditions suivantes sont respectées :

*..... f. l'essai clinique se rapporte directement à une condition médicale touchant le mineur concerné **ou** est d'une nature telle qu'il ne peut être réalisé que sur des mineurs*

g. il y a des raisons scientifiques de penser que la participation à l'essai clinique produira: un bénéfice direct pour le mineur concerné supérieur aux risques et aux contraintes en jeu ou certains bénéfices pour la population représentée par le mineur concerné, et un tel essai clinique comportera un risque minimal pour le mineur concerné et imposera une contrainte minimale à ce dernier par rapport au traitement standard de la condition dont il est atteint. »

- Art. L1121-7 du Code de la Santé publique

*« Les mineurs ne peuvent être sollicités pour se prêter à des recherches biomédicales que si des recherches d'une efficacité comparable ne peuvent être effectuées sur des personnes majeures **et** dans les conditions suivantes :*

- soit l'importance du bénéfice escompté pour ces personnes est de nature à justifier le risque prévisible encouru

- soit ces recherches se justifient au regard du bénéfice escompté pour d'autres mineurs. Dans ce cas, les risques prévisibles et les contraintes que comporte la recherche doivent présenter un caractère minimal. »

- Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population (EMA 208)

p 45/81 « Because of the special protection they deserve, children should not be the subject of clinical trials when the research can be done in legally competent subjects (i.e. adults capable of informed consent).

p 48/81"... the term "minor" will be used, and it applies to all individuals from birth until the legal age of adulthood (usually 18 years and above, rarely 16 years"

On note que le CSP est plus restrictif que le règlement européen (« et » au lieu de « ou ») pour les critères d'inclusion des mineurs dans une recherche. Ces critères conduisent la plupart des CPP, mais aussi de nombreux comités d'éthique européens à refuser l'inclusion de mineurs dans des protocoles « mixtes » (incluant des majeurs et des mineurs adolescents), préférant attendre les premiers résultats pharmacocinétiques, de tolérance et d'efficacité chez les adultes avant de donner un avis favorable pour débiter l'inclusion des mineurs.

L'arrivée de nouvelles molécules immunomodulatrices très efficaces sur des pathologies jusque là peu accessibles aux traitements, changent les paramètres de réflexion.

Argumentaire :

- L'Europe serait « en retard » par rapport aux USA en matière d'accès des mineurs aux nouveaux traitements anti-cancéreux, les protocoles mixtes (majeurs + 12-17ans) devenant « le golden standard » aux USA dès le début du développement d'une nouvelle molécule immunomodulatrice.

- Ces nouvelles molécules ne sont plus indiquées en fonction de critères cliniques ou histologiques, mais en réponse directe à une altération génétique tumorale ou à la présence/absence de biomarqueurs intervenant sur les circuits immunitaires principalement.

- La cinétique des produits serait comparable chez l'adulte et l'enfant > 12 ans, ce qui permettrait de calculer les doses en fonction de la surface corporelle.

- Les effets indésirables précoces seraient donc prévisibles avec ces posologies établies sans attendre les résultats pharmacocinétiques chez les jeunes.

- Par contre, en raison de l'évolution pubertaire, de la croissance en cours, de la maturation incomplète d'organes comme le rein ou le foie, les effets indésirables à moyen et long terme ne pourraient pas être anticipés. De plus, la maturation enzymatique et immunitaire n'étant pas terminée avant 15 ans, la limite d'âge de 12 ans doit être discutée

- Récemment une étude sur le mélanome métastatique de l'adolescent (approuvée par les comités d'éthique) n'a pas réussi à recruter la population cible, les parents ayant refusé la randomisation et exigé le traitement innovant validé chez l'adulte avec des résultats très supérieurs au traitement de référence. On se retrouve à traiter des adolescents avec un produit non étudié dans cette population.

- La prescription de produits très innovants chez des adolescents pourrait se faire sous forme d'ATU personnalisée en attendant des recherches formalisées.

- Ces études mixtes précoces pourraient être justifiées dans les cancers avancés ou métastatiques quand l'espérance de vie est très limitée, ou pour des maladies rares invalidantes sans traitement actuel, compte-tenu d'une balance bénéfices/risques alors favorable. De plus, le faible nombre d'enfants atteints de certaines pathologies ne permet de réunir une cohorte statistiquement significative sans y adjoindre des majeurs.

Le CERPed est conscient qu'une loi ne saurait être justifiée par l'arrivée d'un traitement innovant qui ne le sera plus dans quelques années. Une réflexion doit cependant être menée sur les critères précis qui pourraient conduire d'une manière générale à autoriser l'inclusion précoce de mineurs dans des recherches sur la personne humaine, la protection des mineurs ne devant pas devenir une cause de « perte de chance » comme cela est perçu par certains chercheurs et certaines familles.