

V. Junod*

Pr Valérie Junod
Faculté de droit
Université de Genève
1211 Genève 4
Faculté des HEC
Université de Lausanne
1004 Lausanne
valerie.junod@unige.ch

Rev Med Suisse 2014; 10: 2383-5

Le 1^{er} janvier 2014, la Loi fédérale sur la recherche sur l'être humain (LRH) et ses trois ordonnances sont entrées en vigueur.¹ Ces nouveaux textes remplacent en grande partie le droit cantonal en matière de recherche et les quelques textes épars qui existaient au niveau fédéral. Ils visent entre autres à améliorer la transparence de la recherche sur l'homme. Ce thème est en effet devenu très «sensible» ces dernières années. L'industrie pharmaceutique, qui finance la plupart des recherches médicales, a été critiquée pour son opacité. Elle a été notamment accusée de cacher délibérément des résultats d'études cliniques aux conclusions hostiles à ses produits. Réagissant aux critiques (partout dans le monde) et aux sanctions financières (aux Etats-Unis), elle a été progressivement amenée à rendre publiques ses recherches médicales, tant celles en cours que celles achevées. Parallèlement, les associations faitières de l'industrie ont émis plusieurs recommandations sur ce thème.² De surcroît, les meilleures revues médi-

Transparence dans la recherche médicale : en progrès en Suisse

cales ont exercé une forte pression pour accroître la transparence. Pendant longtemps, la Suisse n'a pas eu de législation contraignante à ce sujet, mais uniquement des recommandations émises par des entités privées. La nouvelle loi traite de l'accès à l'information, en imposant des obligations qui reprennent – en partie – ces standards internationaux.

Cet article expose les nouvelles règles et analyse leur portée. Le but est de rappeler aux personnes impliquées dans la recherche (promoteurs, investigateurs, commissions d'éthique, chercheurs, sujets de recherche et juristes actifs dans ce domaine) quels sont leurs nouvelles obligations et leurs nouveaux droits. L'article est divisé en quatre chapitres. Le premier traite de l'enregistrement de données-clés concernant les essais qui vont démarrer; le deuxième présente le droit à l'information des personnes qui participent à une recherche en tant que sujets; le troisième examine comment les commissions d'éthique de la recherche abordent les clauses contractuelles régissant la publication des études; le quatrième se penche sur la transparence au niveau de ces commissions d'éthique. La conclusion émet un avis personnel sur les lacunes de la législation.

aux chercheurs. De même, un essai ne peut plus être complètement «oublié» par des chercheurs qui, par inadvertance ou par manque d'intérêt, n'ont pas rendu publics leurs résultats. L'existence de l'essai étant connu, il devient possible de réclamer des «comptes» (*accountability*) aux personnes et aux sociétés qui en assument la responsabilité; en particulier, les résultats peuvent leur être réclamés. Ces résultats permettent ensuite aux professionnels de la santé d'adapter en conséquence les modalités de traitement selon le principe de l'*evidence-based medicine*. Bénéfice supplémentaire de l'enregistrement, les chercheurs peuvent s'épargner l'inutile répétition (duplication) d'études, puisqu'ils peuvent se renseigner sur celles déjà menées ou en cours; inversement, ils peuvent concentrer leurs efforts là où le besoin est le plus grand, voire compléter les lacunes de connaissance laissées par les études précédentes. En résumé, l'enregistrement des essais sert à renforcer la confiance envers la médecine, la science, la recherche clinique et l'industrie médicale; à terme, il améliore la sécurité des patients.

L'obligation d'enregistrer (art. 56 LRH) ne porte – regrettamment – que sur les essais cliniques. Ceux-ci sont des «projet[s] de recherche sur des personnes dans le[s] quel[s] les participants sont affectés dès le départ à des interventions liées à la santé afin d'évaluer les effets de ces dernières sur la santé ou sur la structure et le fonctionnement du corps humain». Cette notion s'oppose à l'étude dite rétrospective (sur du matériel ou des données déjà acquis) et à l'étude dite observationnelle (où le chercheur se contente d'observer la situation médicale sans décider, à des fins de recherche, une intervention particulière sur le patient).

Si le principe est que tous les essais cliniques doivent être enregistrés, le Conseil fédéral peut aménager des exceptions. Il l'a fait dans l'ordonnance sur les essais cliniques (OClin). Ainsi, les tout premiers essais à intervenir sur l'être humain (phase I) bénéficient d'un assouplissement en ce sens qu'ils sont enregistrés plus tardivement. Pour les essais ordinaires (en général, phases II à IV), la règle est l'enregistrement *avant* le

REGISTRE DES ESSAIS CLINIQUES EN COURS

La LRH prévoit un enregistrement obligatoire des essais cliniques en cours (art. 56 et 73 LRH). Cette obligation poursuit essentiellement deux buts. D'abord, elle permet aux patients et à leurs médecins de prendre connaissance des études auxquelles les premiers pourraient être intéressés à participer et que les seconds pourraient vouloir recommander. Ainsi, l'enregistrement facilite le recrutement des sujets de recherche, en rendant celui-ci plus transparent et aussi plus équitable. Ensuite, l'enregistrement assure la traçabilité des essais cliniques. Du moment que chaque essai lancé est dûment répertorié, l'industrie ne peut prétendre qu'il n'a jamais existé; ses résultats, même défavorables au promoteur de l'essai, ne peuvent plus être cachés au public, aux autorités et

* Professeure à la Faculté des HEC à l'Université de Lausanne et à la Faculté de droit de l'Université de Genève. L'auteure siège à la Commission genevoise d'éthique de la recherche depuis 2008. Le présent article consiste en une version abrégée de l'article déjà paru dans la *Jusletter* du 5 mai 2014.

¹ La Loi est précisée par trois ordonnances: celle du 20 septembre 2013 relative à la recherche sur l'être humain à l'exception des essais cliniques (ORH); celle du 20 septembre 2013 sur les essais cliniques dans le cadre de la recherche sur l'être humain (OClin); celle dite d'organisation concernant la loi relative à la recherche sur l'être humain (Org LRH; RS 810.308).

² Voir en janvier 2005, la Joint Position on the Disclosure of Clinical Trial Information via Clinical Trial Registries and Databases de l'International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations (IFPMA) et des associations faitières régionales, régulièrement mise à jour en septembre 2005, novembre 2008 et novembre 2009; en 2009 les Principles on Conduct of Clinical Trials and Communication of Clinical Trial Results de l'association faitière américaine PhRMA qui constituent une mise à jour du texte initial de 2002 et du texte révisé de 2004; en juin 2010 la Joint Position on the Publication of Clinical Trial Results in the Scientific Literature, sous l'égide principalement de l'IFPMA; en juillet 2013 (avec effet au 1^{er} janvier 2014), les Principles for Responsible Clinical Trial Data Sharing émis conjointement par PhRMA et l'EFPIA.

commencement de l'essai, c'est-à-dire avant le début du recrutement. Pour les essais de phase I, l'enregistrement doit avoir lieu au plus tard un an après la fin de l'essai. Cet ajournement vise à tenir compte de la nature particulièrement confidentielle des données de phase I, lesquelles révèlent très tôt les orientations de recherche privilégiées par le promoteur pharmaceutique. Dès lors, si l'enregistrement tardif ne sert plus le premier objectif décrit ci-dessus (faciliter le recrutement dans l'intérêt de toutes les parties concernées), puisque l'essai est désormais achevé, il permet cependant d'atteindre le second objectif (disposer d'une vue globale de tous les essais effectués).

La LRH exige que le registre soit *public*. L'OClin laisse au promoteur le choix entre différents registres, dont le plus connu est clinicaltrials.gov aux Etats-Unis; les autres registres dits primaires sont répertoriés par l'OMS. Les éléments à faire figurer dans un de ces registres sont ceux requis par l'OMS dans une liste impressionnante par sa longueur et son niveau de détails.

Choix peut-être discutable, le Conseil fédéral a voulu créer un registre suisse parallèle. Ainsi, en plus du registre étranger, le promoteur est tenu de publier une série plus limitée d'informations dans une «banque de données complémentaire de la Confédération». Cette banque est exploitée par le service de coordination, géré par l'Office fédéral de la santé publique (OFSP); elle est accessible à partir de www.kofam.ch. Son premier avantage tient à ce que l'information est disponible dans une langue nationale, et non pas seulement en anglais. Un second avantage, ou en tout cas objectif, est de faciliter l'accès aux informations en faveur des patients en Suisse; rares sont cependant les patients en Suisse conscients de son existence.

COMMUNICATION DES RÉSULTATS AUX SUJETS DE RECHERCHE

La nouvelle loi impose de renseigner (proactivement) les sujets de recherche sur les résultats de l'étude à laquelle ils ont participé. Ce principe général est institué à l'art. 8 LRH, selon lequel: «[I]a personne concernée a le droit d'être informée des résultats de la recherche se rapportant à sa santé [...]». Il

s'agit d'un droit du sujet de recherche auquel celui-ci peut renoncer, même dans l'hypothèse où l'information serait importante pour sa santé.

La Loi exige uniquement la communication des résultats *se rapportant à la santé* du sujet, avec pour conséquence que le sujet ne peut prétendre à être automatiquement informé de tous les résultats. On aurait pu en effet imaginer qu'une des «récompenses» de la participation à une étude consisterait en un retour spontané sur ses «fruits», c'est-à-dire sur l'avancée scientifique produite. Le législateur a retenu une approche plus étroite. Pourtant, la Déclaration d'Helsinki prévoit que les sujets de recherche ont le choix «d'être informés des conclusions générales et des résultats» de la recherche à laquelle ils ont pris part.

L'art. 8 à son al. 3 rappelle un droit supplémentaire: celui du sujet d'accéder à ses propres données. Ce droit s'inscrit dans le prolongement de ceux qui figurent déjà dans la Loi fédérale sur la protection des données (LPD). A la différence de celui aménagé à l'al. 1, ce droit implique une démarche entreprise par le sujet lui-même qui contacte le chercheur. En revanche, ce droit est plus large, puisqu'il englobe toutes les données, et non pas seulement celles qui affectent directement sa santé. Il ne s'étend toutefois pas aux résultats globaux de l'étude, puisque ces résultats vont bien au-delà des données collectées au sujet du patient individuel.

Il s'ensuit que le (double) droit à l'information consacré par l'art. 8 LRH ne tend pas à accroître la transparence elle-même. La disposition ne vise pas – ou en tout cas pas directement – la sauvegarde d'intérêts collectifs; sa portée reste cantonnée à la protection d'un individu.

EXAMEN DES CLAUSES SUR LA PUBLICATION PAR LES COMMISSIONS D'ÉTHIQUE

Selon la LRH, toute recherche médicale soumise à la LRH (donc pas seulement les essais cliniques) doit être soumise pour examen à une commission d'éthique (cantonale ou intercantonale). La Loi énumère les documents qui doivent être remis à la commission compétente. Parmi ceux-ci figurent les contrats qui lient les intervenants à l'étude (promoteurs, investigateurs, institutions universitaires, *contract research organizations*). Ces contrats sont généralement considérés comme commercialement «sensibles» et à ce titre confidentiels. Toutefois, la commission, de par la mission d'intérêt

public qu'elle est chargée de remplir, doit y avoir accès. En ce sens, la loi aménage une transparence seulement partielle, puisque ces contrats ne sont pas du tout rendus publics.

La vérification par la commission doit porter notamment sur la publication des résultats futurs. Cet aspect est cependant peu décrit, mais il est toutefois sous-entendu que tout contrat doit garantir la liberté de publication des chercheurs. Une commission d'éthique ne peut donner son autorisation à une recherche où cette liberté serait supprimée ou gravement restreinte.

Si la liberté de publication n'est pas érigée en principe général dans la législation, elle ressort – plus ou moins implicitement – du renvoi aux règles en matière d'intégrité de la recherche.³ En effet, la LRH exige que toute recherche soumise à cette loi «respecte les normes reconnues en matière d'intégrité scientifique» (art. 10 al. 1 let. a LRH). Le Conseil fédéral a précisé cette exigence dans l'OClin. Ainsi, il est interdit de «cacher des résultats de recherche» ou «de taire des conflits d'intérêts [notamment] au moment de la publication» (art. 3 OClin). De surcroît, le Conseil fédéral a décidé de renvoyer entièrement aux principes de base et procédures des Académies suisses des sciences relatives à l'intégrité dans la recherche scientifique (Annexe 1, point 1 et art. 3 al. 2 OClin, aussi le renvoi de l'art. 2 ORH). Ce document énonce plusieurs obligations relatives à la publication des résultats. Ainsi, les résultats doivent être communiqués «sans parti pris et de manière complète». Présenter des résultats de manière trompeuse ou les apprécier de manière arbitraire relève de «l'infraction aux intérêts scientifiques». Ces principes ne vont pas jusqu'à imposer explicitement la publication systématique de chaque résultat. Cependant, toute influence de tiers sur la publication doit faire l'objet d'un accord écrit à valider par les instances supérieures, dont les commissions d'éthiques.

Dans la pratique, les commissions d'éthique admettent qu'une publication puisse être différée de quelques semaines, voire de deux ou trois mois, et ce afin de permettre le dépôt de droits de propriété intellectuelle (brevets). L'accord passé entre le promoteur et le chercheur peut aussi prévoir que des secrets d'affaires soient supprimés du texte à publier, pour autant bien sûr que ces secrets ne résident pas dans les résultats de l'étude. Enfin, l'accord peut stipuler que, dans le cas d'études multicentriques, la publication commune globale aura lieu d'abord, les publications des centres

3 On mentionnera également le Code pharmaceutique établi par les diverses branches de l'industrie pharmaceutique suisse qui garantit à son point 432.5 «le droit de publier ou de rendre accessibles les résultats de l'essai clinique dans un délai utile [...]». Ce code privé n'a cependant pas valeur de loi.

individuels n'étant admises qu'après la publication collective ou si cette dernière n'a pas eu lieu dans un certain délai (généralement 12 mois). Les clauses contractuelles qui restreignent davantage la liberté de publier sont évaluées avec méfiance par les commissions et le plus souvent refusées. Heureusement, ces clauses restrictives se font de plus en plus rares.

Lacune à souligner, les commissions n'exercent aucune tâche de suivi s'agissant de la publication effective. Elles ne vérifient point si cette publication a eu lieu. Certes, elles sont censées être avisées de la fin des essais qu'elles ont approuvés et recevoir un rapport final sur ces essais. En pratique, ces obligations sont loin d'être strictement respectées.

TRANSPARENCE DES ACTIVITÉS DES COMMISSIONS D'ÉTHIQUE

Le dernier apport de la nouvelle LRH est une transparence accrue au niveau des commissions d'éthique. Comme par le passé, leur existence est rendue publique. En revanche, nouveauté 2014, chaque membre est tenu de déclarer ses éventuels conflits d'intérêts; cette information est ensuite rendue «accessible au public» (art. 52 al. 2 LRH). Le registre de ces conflits est normalement tenu par la commission elle-même. Doit être également rendu public le règlement interne de la commission (art. 54 LRH). En pratique, ces deux objectifs ne sont pas pleinement atteints. Une rapide recherche sur internet montre que toutes les commissions ne publient pas encore toutes les informations prescrites par la LRH. Lorsque ces renseignements existent, ils ne sont souvent pas faciles à localiser.

La transparence quant au fonctionnement des commissions est parallèlement assurée par l'OFSP. Celui-ci reçoit annuellement un rapport de chaque commission. L'OFSP doit les résumer et «dresser un aperçu statistique des projets de recherche autorisés» (art. 55 LRH et art. 10 Org-LRH).

CONCLUSION

La LRH apporte une contribution méritoire au mouvement en faveur de la transparence. Elle rend obligatoires des engagements qui avaient été assez largement souscrits par l'industrie pharmaceutique sur une base volontaire. Elle facilite l'accès à des informations qui devraient intéresser la population suisse, tout particulièrement les patients. Elle peut encourager un dialogue plus étroit entre la science (la recherche) et la société. Elle peut également améliorer le dialogue entre médecins-chercheurs et patients-sujets de recherche.

Cependant, des regrets doivent être exprimés.

Premièrement, le législateur a pour l'instant renoncé à prescrire la transparence via un registre des résultats des études. Pourtant, la pratique internationale (Union européenne, déclarations de l'industrie pharmaceutique) tend vers l'enregistrement des *résultats*. Le législateur suisse n'aurait pas eu à faire preuve d'un immense courage politique en l'imposant dans la loi.

Deuxième regret, la législation se retient d'imposer, cette fois aux *chercheurs*, une obligation systématique de publier dans des revues, voire «on-line», leurs résultats. En effet, l'industrie n'est pas la seule responsable du manque de transparence; il arrive aussi que des chercheurs renoncent à publier leurs résultats, par manque de temps, par manque d'intérêt ou par crainte de ne pas trouver une revue intéressée. Or le sujet de recherche qui accepte d'être recruté dans une étude le fait aussi pour accroître les connaissances médicales. Le juste retour de sa participation serait que les connaissances qui en résultent soient effectivement diffusées. A cet égard, l'absence d'un droit des sujets à recevoir automatiquement les résultats globaux est aussi à déplorer.

Troisième regret toujours en lien avec les résultats des études: la législation ne dit rien sur le droit d'accès des chercheurs, y compris de chercheurs tiers, aux résultats, tout particulièrement aux *données brutes* (*raw data*). Aujourd'hui, les chercheurs et les revues médicales font pression pour que ces *raw data* soient rendues plus acces-

sibles, notamment pour vérifier de manière indépendante les résultats annoncés par les chercheurs impliqués dans l'essai. Certains journaux en ont fait une condition d'acceptation des manuscrits soumis. Plusieurs sociétés pharmaceutiques ont accepté de mettre en place des mécanismes par lesquels elles fournissent, sur demande motivée, ces données brutes;⁴ de fortes réticences s'expriment toutefois. La Suisse aurait fait œuvre de pionnière en énonçant une telle obligation dans sa législation.

Quatrième regret: l'obligation d'enregistrement est limitée aux *essais cliniques*, à l'exclusion des autres études soumises à la LRH. Or il arrive aussi que des études observationnelles ou rétrospectives produisent des résultats ayant un impact majeur sur la santé publique. Un compromis minimal aurait été de publier la liste de tous les projets approuvés par des commissions d'éthique, éventuellement après un délai d'attente.

Cinquième regret: la loi n'oblige pas à la transparence s'agissant des *intérêts des chercheurs*. Ainsi les personnes qui gèrent les projets de recherche n'ont pas à signaler publiquement leurs éventuels conflits d'intérêts. Il est vrai que les commissions d'éthique reçoivent et évaluent ces informations, en tout cas pour ce qui concerne l'investigateur. Bien sûr, au moment de la publication, les intérêts en jeu doivent être signalés. En revanche, ni le public ni les sujets de recherche ne sont mis au courant. Or la volonté de participer à une étude peut dépendre de savoir si le promoteur ou l'investigateur anticipe des gains financiers en fonction des résultats obtenus.

Finalement, les nouvelles obligations ne sont pas accompagnées par un mécanisme de contrôle et de sanction suffisant. La responsabilité de vérifier si l'enregistrement, la communication des résultats aux sujets, et la publication ont bel et bien eu lieu devrait être clairement attribuée aux commissions d'éthique. La violation de ces obligations devrait pouvoir être sanctionnée au moyen d'amendes.

Dans l'ensemble, la LRH offre une avancée louable sur la voie de la transparence. Mais la route reste longue. ■

⁴ Voir par exemple le site web <https://clinicalstudydatarequest.com> (parfois désigné comme «ideaPoint»).