

# Gazette du Palais

EN LIGNE SUR  
**lextenso.fr**

TRI-HEBDOMADAIRE  
JEUDI 21, VENDREDI 22 MAI 2009

129<sup>e</sup> année N<sup>os</sup> 142 à 143

## DROIT DE LA SANTÉ

NUMÉRO SPÉCIAL

### Recherches sur la personne et évolutions juridiques

Colloque organisé par  
l'Institut Droit et Santé (IDS) de l'Université Paris Descartes  
et l'Institut Maurice Rapin

Paris, 7 avril 2009



## JOURNAL SPÉCIAL DES SOCIÉTÉS FRANÇAISES PAR ACTIONS

CETTE PUBLICATION COMPORTE 3 CAHIERS :

CAHIER 1 **RÉDACTIONNEL** P. 1 à 48 **DIRECTION** : 12, PLACE DAUPHINE 75001 PARIS / TÉL. 01 44 32 01 50 / FAX 01 46 33 21 17 / E-MAIL [redactiongp@lextenso-editions.fr](mailto:redactiongp@lextenso-editions.fr)  
**RÉDACTION** : 33, RUE DU MAIL 75081 PARIS CEDEX 02 / TÉL. 01 56 54 16 00 / FAX 01 56 54 57 50 / E-MAIL [redactiongp@lextenso-editions.fr](mailto:redactiongp@lextenso-editions.fr)  
CAHIER 2 **ANNONCES LÉGALES DU JOURNAL SPÉCIAL DES SOCIÉTÉS** [LE NOMBRE DE PAGES FIGURE DANS LE SOMMAIRE DU CAHIER 3] 8, RUE SAINT-AUGUSTIN 75080 PARIS CEDEX 02  
**INSERTIONS** : TÉL. 01 47 03 10 10 FAX 01 47 03 99 00 ET 01 47 03 99 11 / **FORMALITÉS** : TÉL. 01 47 03 10 10 FAX 01 47 03 99 55 / **SERVEUR INTERNET JSS** : <http://www.jss.fr>  
CAHIER 3 **ANNONCES LÉGALES DE LA GAZETTE DU PALAIS** [LE NOMBRE DE PAGES FIGURE AU SOMMAIRE DE CE CAHIER] **ADMINISTRATION** : 3, BD DU PALAIS 75180 PARIS CEDEX 04 **STANDARD** : 01 44 32 01 50  
**DIFFUSION** : TÉL. 01 44 32 01 58, 59, 60 OU 66 FAX 01 44 32 01 61 / **INSERTIONS** : TÉL. 01 44 32 01 50 FAX 01 40 46 03 47 / **FORMALITÉS** : TÉL. 01 44 32 01 70 FAX 01 43 54 79 17

[www.gazette-du-palais.com](http://www.gazette-du-palais.com)

# RECHERCHES SUR LA PERSONNES ET ÉVOLUTIONS JURIDIQUES

Colloque organisé par l'Institut de Droit et Santé (IDS)  
de l'Université de Paris Descartes  
et l'Institut Maurice Raupin

Paris, 7 avril 2009

## Interventions

■ FAUT-IL RÉVISER À NOUVEAU LA LÉGISLATION SUR LA RECHERCHE BIOMÉDICALE ? par François Lemaire	4
■ DROIT COMMUNAUTAIRE : VERS UNE ÉVOLUTION DE LA DIRECTIVE N° 2001/20/CE par Jacques Demotes-Mainard	8
■ LES DÉFINITIONS ACTUELLES DES RECHERCHES SUR LA PERSONNE ET LEURS ÉVOLUTIONS	
• LE POINT DE VUE DE STÉPHANE BRISSY	11
• LE POINT DE VUE D'OLIVIER CHASSANY	15
■ LA NOTION DE CONSENTEMENT À LA RECHERCHE DANS LE CADRE DES ÉVOLUTIONS JURIDIQUES ACTUELLES par Ingrid Callies	22
■ LA PROCÉDURE D'AVIS DES COMITÉS DE PROTECTION DES PERSONNES par Élisabeth Frija-Orvoën	25
■ RÔLE DE L'AFFSAPS EN TANT QU'AUTORITÉ COMPÉTENTE POUR LES AUTORISATIONS ET LE SUIVI DES RECHERCHES BIOMÉDICALE EN FRANCE par Philippe Lechat	29
■ RESPONSABILITÉS EN MATIÈRE DE RECHERCHES SUR LA PERSONNE par Camille Kouchner	33
■ L'OBLIGATION D'ASSURANCE DE LA RECHERCHE BIOMÉDICALE DES ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ « PROMOTEURS » : L'EXPÉRIENCE DE L'AP-HP par Marc Dupont	39
■ LA VALORISATION DE LA RECHERCHE par Florence Ghrenassia et Amélie Chioccarello	43
<i>Avis de marché</i>	48

Ce numéro spécial de la *Gazette du Palais*, élaboré par l'Institut Droit et Santé de l'Université Paris Descartes, est consacré à la publication des **actes du colloque qui s'est tenu le 7 avril dernier sur le thème « Recherches sur la personne et évolutions juridiques », et a été ouvert par le président Axel Kahn.**

L'objectif de cette manifestation, organisée conjointement par l'Institut Droit et Santé et l'Institut Maurice Rapin, était d'analyser la nécessité et les intérêts d'une évolution de l'encadrement juridique des recherches sur les personnes, suggérée notamment par la « proposition de loi Jardé » adoptée par l'Assemblée nationale le 22 janvier dernier et actuellement soumise au Sénat.

La proposition de loi relative aux recherches sur la personne (n° 1372) s'inscrit dans la lignée des textes législatifs régissant les recherches biomédicales depuis la loi Huriet <sup>(1)</sup>. Elle propose d'apporter des modifications à la loi du 20 décembre 1988 modifiée par la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique <sup>(2)</sup>, qui transpose la directive européenne encadrant les essais cliniques de médicaments <sup>(3)</sup>, et de préciser les règles de qualification des recherches sur la personne et le régime juridique de celles-ci.

À l'aune des progrès médicaux, il apparaît essentiel d'appréhender non seulement les recherches mais aussi la protection des personnes, en fonction du gradient de leur risque. Ces changements devraient induire nombre de conséquences, pour la définition même de la notion de recherche, pour les procédures d'autorisation des recherches ou le rôle des comités de protection des personnes.

Le colloque du 7 avril 2009 a permis d'analyser les changements proposés, et a conduit à soulever plusieurs interrogations, notamment en matière de responsabilités et d'assurance liées à la recherche.

Les interventions des différents orateurs et les débats particulièrement riches et constructifs qu'elles ont suscités ont permis de mieux cerner les motifs et les enjeux des modifications envisagées.

Que tous les intervenants et participants à cette manifestation en soient ici très chaleureusement remerciés.

ANNE LAUDE

Professeur agrégé des Facultés de droit  
Université Paris Descartes  
Codirecteur de l'Institut Droit et Santé  
Président de l'Association française  
de droit de la santé

DIDIER TABUTEAU

Professeur associé à la Faculté de droit  
Université Paris Descartes  
Codirecteur de l'Institut Droit et Santé

(1) Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales (JO du 22 décembre 1988).

(2) Loi n° 2004-806 (JO du 11 août 2004).

(3) Directive n° 2001/20/CE du Parlement et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain (JOCE du 1<sup>er</sup> mai 2001, L. 121/34).

# Colloque "Recherches sur la personne et évolutions juridiques"

7 avril 2009

## Faut-il réviser à nouveau la législation sur la recherche biomédicale ?

par François LEMAIRE, président de la Délégation interrégionale à la recherche clinique d'Île-de France (DIRC)

La législation relative à la recherche sur l'être humain (« recherche biomédicale ») a été promulguée pour la première fois en 1988, sous le nom de loi Huriet-Sérusclat. Elle a été révisée *a minima* en 1994, puis en profondeur en 2004 afin de transposer la directive européenne n° 2001/20/CE, et de nouveau *a minima* en 2006. Le 22 janvier 2009, l'Assemblée nationale votait une proposition parlementaire de loi sur « la recherche sur la personne », qui remanie encore cette législation.

Cette dernière révision est-elle légitime ?

### I. LA LOI HURIET-SÉRUSCLAT DE 1988 : LES ORIGINES

C'est en décembre 1988 que le Parlement vote la première loi française sur la recherche biomédicale. La proposition de loi qu'a portée le sénateur Huriet et qu'il va faire adopter conclut une longue période d'hésitation, de maturation et de lobbying. En effet, les premières tentatives pour mettre en place une réglementation de l'« expérimentation sur l'être humain » datent de 1982, avec le rapport de Jacques Dangoumau, alors directeur de la Direction de la pharmacie et du médicament du ministère de la Santé (1). Ce projet est repris en 1985 par Bernard Charles, député socialiste, mais sa proposition de loi n'est pas soutenue par Laurent Fabius, premier ministre à l'époque. Le projet, inlassablement poussé par un groupe déterminé de pharmacologues, est finalement repris par Claude Huriet, qui va le faire aboutir (2).

La première version de la loi, présentée en commission au Sénat en décembre 1988, s'intitule *Essais chez l'homme d'une substance à visée thérapeutique ou diagnostique destinée à faire l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché*. Mais le texte qui est finalement voté s'intitule plus sobrement *Protection des personnes dans la recherche biomédicale*. En fait, la motivation essentielle des pharmacologues qui en avaient préparé la première version était bien de



légaliser les essais médicamenteux de phase 1, c'est-à-dire l'administration de médicaments à doses croissantes chez des volontaires sains pour en déterminer la toxicité. Ces essais étaient à la fois rendus obligatoires pour l'obtention d'une AMM par une directive européenne de 1975 (n° 75/318/CEE) et interdits par le Code civil qui n'autorisait l'« atteinte à l'intégrité du corps humain » que dans une intention thérapeutique. Dans son rapport au Sénat d'avril 1994 (3), Claude Huriet, rappelant le cadre juridique qui existait avant 1998, écrivait : « ... Les recherches sans finalité thérapeutique donc sans bénéfice individuel direct... n'étaient pas reconnues par la loi, et les médecins se livrant à de telles recherches pouvaient voir engagées leur responsabilité civile et pénale sur la base des articles 309 [coups et blessures] ou 318 du Code pénal... ». Même si elle en conteste la pertinence juridique, Dominique Thouvenin,

(1) J. Dangoumau, Origines de la pharmacologie clinique en France. Thérapie 2002, 57 :6-26.

(2) P. Jaillon, J.-P. Demarez, L'histoire de la loi Huriet-Sérusclat de décembre 1988, Médecine/sciences, 2008, 24 :323-7.

(3) Huriet c/ Rapport fait au nom de la Commission des affaires sociales du Sénat sur la proposition de C. Huriet et F. Sérusclat tendant à réformer la loi du 20 décembre 1988, annexe au procès-verbal de la séance du 6 avril 1994.

dans son commentaire de la loi publié en 1989 (4), confirme bien cette crainte des médecins-investigateurs : « *On considèrerait habituellement que la nécessité d'essais sur l'homme heurterait certains principes juridiques fondamentaux, notamment celui de l'indisponibilité du corps humain. On en concluait (...) que ce principe rendait illécite tout essai sur l'homme sain (...). Les incohérences du système juridique français étaient alors mises en évidence : d'une part, de tels essais sont obligatoires, d'autre part, ils tombent sous le coup de la loi (...). Dès lors, les conséquences qui sont prêtées à cette disposition sont simples à comprendre : chaque expérimentation sans finalité thérapeutique fait courir le risque d'une condamnation pénale aux médecins qui la conduisent* ». Ou encore Gérard Mémeteau (5) : « *L'acceptation du danger n'est licite que dans cette limite curative (...). L'expérimentation crée un risque. Pourquoi n'est-il pas acceptable ? (...). Parce que non causé par une intention soignante* ». De fait, certains n'hésiteront pas à qualifier la loi Huriet de loi de protection... des médecins !

De cette menace pénale qu'il fallait écarter en 1988 est cependant née cette conception si particulière à la France d'une recherche biomédicale définie comme une atteinte à l'intégrité du corps humain non légitimée par la nécessité thérapeutique. En 1994, dans son rapport au Sénat cité plus haut, Claude Huriet écrivait : « *Votre commission reconnaît d'abord la nécessité de mieux distinguer ce qui relève de la recherche et ce qui procède de l'évaluation... Elle préfère préciser le champ d'application de la loi en intégrant à la notion d'essais pratiqués sur l'homme celles d'innovation et d'atteinte à l'intégrité des personnes* ». Lors d'un colloque organisé au Sénat en décembre 2008, Dominique Thouvenin l'affirmait toujours : « (...) *la loi (...) ne régit une pratique de recherche que si celle-ci porte sur le corps de la personne dans une visée d'amélioration des connaissances... une activité de recherche biomédicale, celle-ci désignant l'utilisation du corps humain dans une finalité qui n'est pas celle de son intérêt, mais le développement des connaissances biologiques* ». La proposition de loi d'Olivier Jardé propose de faire évoluer une conception de la recherche biomédicale aussi étroite qu'historiquement datée, vers une définition plus large, acceptée internationalement, et qui ne se fonderait plus sur l'atteinte à l'intégrité du corps.

Quoiqu'il en soit, la loi de décembre 1988 et ses textes d'application ont tout à la fois organisé la recherche et assuré la protection des personnes qui s'y prêtent. L'encadrement mis en place à l'époque reprend d'ailleurs les règles de bonne pratique développées par l'industrie pharmaceutique et

publiées par le ministère de la Santé l'année précédente, en 1987 (6) :

- avis obligatoire (mais consultatif) d'un Comité consultatif de protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale (CCPPRB). Ce titre un peu long permettait d'éviter de qualifier ces comités d'« éthique » (de la recherche), comme leurs équivalents dans le reste du monde, de façon à se distinguer du Comité national d'éthique, dont le président de l'époque, le professeur Jean Bernard, avait proposé d'en assurer la tutelle (7) ;
- information de l'autorité compétente (AFSSAPS ou DGS) par une simple lettre d'intention ;
- déclaration à l'autorité compétente des événements indésirables graves ;
- distinction entre recherche avec bénéfice individuel direct (BID) et recherche sans bénéfice (SBID) ;
- distinction entre l'investigateur qui réalise la recherche et le promoteur qui en prend l'initiative, l'organise, la finance et en est responsable ;
- information et consentement obligatoires ;
- dispositions spécifiques destinées à accroître la protection des populations vulnérables (mineurs, urgence, incapables, prisonniers...) ;
- inscription à la Sécurité sociale et à une assurance obligatoires.

Ces principes, d'ailleurs conformes à de nombreux textes internationaux, n'ont pas été fondamentalement modifiés depuis 1988 et restent d'une parfaite actualité. L'évolution récente, sans les remettre en cause, tend plutôt vers un élargissement du périmètre d'intervention de la loi : dispositions particulières pour les recherches « portant sur les soins courants » en 2004, et inclusion des recherches non interventionnelles dans la proposition Jardé.

## II. LA RÉVISION DE 2004

Elle était devenue indispensable en raison de l'obligation pour la France de transposer en droit national la directive européenne n° 2001/20/CE. Cette révision de la loi Huriet a fait l'objet d'un titre spécifique au sein de la loi relative à la politique de santé publique du 9 août 2004. Il convient de noter que simultanément, en août 2004, avaient également été révisées les lois de bioéthique (loi n° 2004-800) et CNIL, qui toutes deux impactent la recherche biomédicale.

Les grandes lignes de la révision de 2004 sont les suivantes :

- abandon de la distinction entre recherche avec et sans BID ;
- mais introduction de l'évaluation par les comités de protection des personnes (CPP) de la balance risque/bénéfice ;

(4) D. Thouvenin, La loi du 20 décembre 1988 : une loi visant à protéger les individus ou organisant les expérimentations sur l'homme ?, Les Actualités législatives, Dalloz, 1989, 10 :10-60.

(5) G. Mémeteau, Revue générale du droit médical : Recherches biomédicales et mise en danger de la personne, 1999 ; 177-86.

(6) J.-P. Demarez, Contribution à l'histoire des bonnes pratiques cliniques dans les essais de médicaments : l'initiative française, La lettre du pharmacologue, 2008, 22 :16-24.

(7) J.-P. Demarez, Le CPPRB, des origines à demain, La lettre du pharmacologue, 2004, 18 :59-71.

- remplacement de la « lettre d'intention » adressée à l'autorité compétente par une procédure d'autorisation, beaucoup plus contraignante ;
- rôle central du promoteur, notamment en ce qui concerne le suivi et le monitoring des essais ; le promoteur assure désormais l'interface de l'investigateur avec le CPP et l'autorité compétente ;
- renforcement également du rôle des comités de protection dont l'avis est maintenant obligatoire ; leur composition est modifiée avec l'introduction de la parité médicale/non médicale de ses membres ; leur périmètre est élargi, puisqu'ils donnent un avis sur la recherche portant sur les soins courants et sur les collections biologiques ;
- vigilance : le promoteur ne déclare plus à l'autorité compétente que les effets indésirables *inattendus*, c'est-à-dire non prévus par le protocole (en anglais, les SUSAR) ; il lui transmet chaque année un rapport annuel de sécurité qui comporte l'ensemble des effets indésirables, attendus et inattendus ;
- introduction d'une procédure allégée pour les recherches sans risques (« portant sur les soins courants » : article L. 1121-1-2<sup>o</sup> du CSP) <sup>(8)</sup> ;
- inscription obligatoire de tous les essais autorisés dans un registre public ; cette disposition devrait être effective en juin 2009 ;
- simplification de la déclaration à la CNIL (et surtout suppression de l'obligation de soumission à son comité consultatif, le CCTIRS <sup>(9)</sup>) des essais pour lesquels les promoteurs se sont engagés à respecter une « méthodologie de référence », dite MR001 (décision de la CNIL du 5 janvier 2006) ;
- établissement d'une procédure de déclaration simultanée des collections de produits biologiques d'origine humaine au CPP et au ministère de la Recherche (article L. 1243-3 du CSP).

### III. BILAN DE LA RÉVISION DE 2004 ET ÉVOLUTION DES RECHERCHES BIOMÉDICALES

Globalement, il apparaît aujourd'hui que la révision de l'encadrement de la recherche biomédicale conduite en 2004 a renforcé la protection des personnes, supprimé quelques particularités nationales, au premier chef desquelles la distinction des recherches avec ou sans bénéfice individuel direct, et établi une procédure simplifiée pour les recherches sans risque supplémentaire (c'est-à-dire sans risque ajouté par la recherche à la prise en charge habituelle). Il faut ajouter que l'absence de pédagogie accompagnant cette importante réforme de la réglementation a certainement nui à sa compréhension par tous les acteurs de la recherche, investigateurs, promoteurs et membres des comités de protection.

(8) F. Lemaire, La recherche portant sur les soins courants : une nouvelle catégorie de recherche classique autorisée par la loi, La Presse Médicale, 2007, 36 :1262-6.

(9) F. Claudot, J. Fresson, H. Coudane, F. Guillemin, B. Demoré, F. Alla, Recherches en épidémiologie clinique : quelles règles appliquer ?, Revue d'épidémiologie et de santé publique, 2008, 56 :63-70.

La mise en œuvre de la nouvelle réglementation issue de la loi de santé publique en 2004 et (surtout) de ses textes d'application a incontestablement augmenté la contrainte administrative en ce qui concerne la mise en œuvre et le suivi des essais cliniques. Mais cette nouvelle pesanteur procédurale, si nécessaire à la protection des personnes dans le cadre des recherches interventionnelles qui comportent des risques, ne l'est plus dans le domaine des recherches dénuées de risques. Or, celles-ci se sont considérablement développées depuis une dizaine d'années, surtout dans le domaine académique. La nécessité de mettre en place une procédure simplifiée pour les recherches sans risque a incité le législateur de 2004 à proposer une nouvelle approche réglementaire pour les « recherches portant sur les soins courants ». En particulier, seul l'avis d'un CPP est requis dans le nouveau dispositif. Cependant, à l'usage, cette procédure s'est révélée encore trop complexe, à la fois parce que certaines des simplifications apportées entre-temps à la recherche biomédicale ne pouvaient s'y appliquer (suppression de l'avis du CCTIRS et de la CNIL, notamment), et parce que le périmètre des « soins courants » s'est révélé trop étroit <sup>(10)</sup>. À noter que le développement d'une procédure spécifique allégée pour les recherches avec *minimal risk* est une demande insistante des promoteurs académiques européens qui voudraient l'intégrer à la révision de la directive n° 2001/20/CE prévue en 2010 ou 2011 <sup>(11)</sup>.

Depuis 1988, la compréhension des mécanismes, du cadre et des spécificités de la recherche sur les personnes a considérablement progressé, à la fois grâce à l'accès à une très riche littérature internationale sur le sujet et à la pratique quotidienne des investigateurs, des promoteurs, des membres des CPP et des personnels des autorités compétentes. En particulier, la distinction entre la recherche et le soin, essentielle, a fini par être admise par l'ensemble des acteurs de la recherche <sup>(12)</sup>. La suppression de la rubrique « recherche avec bénéfice individuel direct », oxymoron conceptuel, en a été le symbole <sup>(13)</sup>. De même, la définition de l'intervention liée à la recherche, inscrite en creux dans la directive de 2001 (qui décrit précisément ce que sont les recherches « non interventionnelles ») et qui est opératoire pour la qualification des recherches, est désormais mieux comprise. L'obligation de publier les résultats de toute recherche est maintenant aussi largement admise, comme une exigence éthique vis-à-vis de ceux qui se sont prêtés à ces recherches. La dissémination nécessaire des conclusions d'un essai, à très large échelle, sous forme de publication scientifique, faisait déjà partie de la

(10) O. Chassany, Recherche portant sur les soins courants ; histoire d'une défaite annoncée, La Presse Médicale, 2008, 37 :246-8.

(11) J. Demotes, Le droit communautaire : vers une évolution de la directive n° 2001/20/EC, intervention infra p. \*\*\*.

(12) N. Lechopier, La distinction soin/recherche dans la genèse de la loi Huriet. Mémoire en vue de l'obtention du DEA de philosophie, sous la direction du professeur A. Fagot-Largeault, Paris, Université Paris-I Panthéon-Sorbonne, 2002.

(13) F. Lemaire, Recherche avec bénéfice individuel direct ou bénéfice individuel direct de la recherche ?, Thérapie, 2004, 59 :379-83.

définition de la recherche biomédicale proposée dans le rapport Belmont en 1979 : « *The term research designates an activity designed to test an hypothesis, permit conclusions to be drawn, and thereby to develop or contribute to generalizable knowledge (...). Research is usually described in a formal protocol that sets forth an objective and a set of procedures designed to reach that objective...* ».

La loi de santé publique a maintenu les recherches non interventionnelles, ou observationnelles, hors des champs de la réglementation de la recherche biomédicale, suivant en cela les orientations de la directive n° 2001/20. Nous avons déjà dit que ces recherches s'étaient considérablement développées depuis dix ou quinze ans, dans une extension qu'on ne pouvait certainement pas prévoir en 1988. Pendant longtemps, cette situation a paru souhaitable. Mais cela l'est de moins en moins. Les investigateurs français ont de grandes difficultés aujourd'hui à publier ces recherches dans les revues internationales qui exigent l'avis d'un « comité éthique de la recherche », avis que les CPP refusent de leur donner <sup>(14)</sup>. Aussi se sont-ils tournés vers des « comités d'éthique de la recherche » autoproclamés, créés à cette fin. Le comité consultatif de la CNIL (CCTIRS) a pu, lui aussi, accepter de jouer ce rôle, ce qui n'est pourtant ni conforme à ses missions (analyser la pertinence de la recherche « *au regard de la protection des données individuelles* ») ni légitimé par sa composition, faite exclusivement de spécialistes d'épidémiologie et de biostatisticiens <sup>(15)</sup>. L'expérience internationale est là aussi utile à considérer, les comités « d'éthique de la recherche » des autres pays donnant obligatoirement leur avis sur l'ensemble des recherches sur la personne <sup>(16)</sup> sans se limiter, comme en France, à une fraction seulement de ces recherches, source inévitable de confusion et d'hétérogénéité de ces différents avis.

Enfin, les nouvelles procédures destinées à permettre simultanément la déclaration des collections biologiques au ministère de la Recherche et la demande d'avis au CPP se sont révélées inapplicables et doivent impérativement être révisées.

#### IV. LA PROPOSITION DE LOI JARDÉ

Les mesures proposées par la proposition de loi relative aux recherches sur la personne sont destinées à donner un cadre unique à toute recherche sur la personne. Un socle réglementaire commun

est défini, imposant l'avis obligatoire du comité de protection, l'information et le consentement des personnes qui s'y prêtent.

Au sein de cet ensemble, trois catégories de recherches sont identifiées, en fonction de la nature interventionnelle ou non de la recherche et de son niveau de risque :

– les recherches interventionnelles reprennent sans changement les dispositions actuelles des « recherches biomédicales », notamment la nécessité d'obtenir une autorisation de l'autorité compétente, l'AFSSAPS ;

– les recherches « *ne comportant que des risques et des contraintes négligeables* » correspondent aux recherches « visant à évaluer les soins courants » de la loi de santé publique de 2004. Son cadre sera légèrement élargi et doit être aménagé pour le rendre opérationnel. Mais ce dispositif ne peut toujours pas s'appliquer aux recherches portant sur les médicaments, car la directive n° 2001/20 n'a pas prévu de procédure allégée ;

– proposition d'un cadre réglementaire souple pour les recherches non interventionnelles, impliquant essentiellement l'avis d'un CPP <sup>(17)</sup>.

La déclaration des collections de produits biologiques au ministère de la Recherche et l'avis des comités de protection sur l'information ou le consentement des personnes à l'origine des prélèvements, ne sont pas coordonnés de façon satisfaisante aujourd'hui. La mesure figurant dans la proposition de loi consiste en la séparation des deux démarches, dont la finalité est différente et qui ne nécessitent pas de se dérouler en même temps.

#### CONCLUSION

La révision de la législation sur la recherche sur la personne était donc devenue inévitable. Cependant, il ne faudrait pas considérer le nouveau texte comme une réécriture complète de ce qui a été voté en 2004. Il s'agit plutôt de terminer ce travail législatif, en considérant qu'il n'est pas allé à l'époque jusqu'au bout de sa logique. De toutes façons, le défi que doit accepter toute réglementation d'un champ aussi mouvant et évolutif que la recherche biomédicale est bien de devoir sans cesse s'adapter à ce glissement permanent, sous peine de devenir rapidement un obstacle au progrès. La proposition de loi portant sur « les recherches sur la personne » qui répond à cet objectif, ne s'inscrit pas moins dans le cadre tracé en 1988 par la loi Huriet-Sérusclat : organiser la recherche tout en assurant la protection des personnes.

(14) F. Lemaire, Do All Types of Human Research Need Ethics Committee Approval ?, *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 174 :363-4.

(15) C. Bonaït-Pellié, Traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé, *Médecine/sciences*, 2009, 25 :93-7.

(16) J. Demotes, *Évolution européenne*, op. cit. note 11.

(17) F. Lemaire, S. Ravoire, D. Golinelli, Recherche non interventionnelle et soins courants : définitions, aspects réglementaires, difficultés et propositions, *Thérapie*, 2008, 63 :97-101.

## Le droit communautaire : vers une évolution de la directive n° 2001/20/CE ?

par Jacques DEMOTES-MAINARD, INSERM, ECRIN

Diverses initiatives ont récemment vu le jour afin de proposer des modifications au cadre réglementaire et législatif actuel de la recherche clinique tel que dérivé de la transposition dans les différents pays de la directive n° 2001/20/CE. Adoptée en 2001 et préparée par la Direction Entreprises et Industrie de la Commission européenne pour favoriser les études cliniques sur le médicament, cette directive soulève un certain nombre d'objections de la part des différents acteurs de la recherche clinique qui échangent depuis octobre 2007 leurs points de vue pour parvenir à des suggestions structurées pour une révision de la législation actuelle.

La directive n° 2001/20/CE (1), adoptée le 4 avril 2001 et mise en application dans les États membres à partir du 1<sup>er</sup> mai 2004, a été introduite pour harmoniser le cadre législatif de la recherche clinique dans l'Union européenne. Son objectif était d'harmoniser les systèmes réglementaires afin de faciliter les études multinationales, d'améliorer la protection des participants, d'optimiser l'exploitation de données de vigilance, et de garantir la qualité des études et la crédibilité des données. La directive renforçait aussi la responsabilité du promoteur et des États membres en matière d'essais cliniques, en instaurant une responsabilité des autorités compétentes, en réduisant celle des investigateurs, et en améliorant la protection des participants (2).

Selon cette directive, un promoteur unique dans l'Union européenne, ayant souscrit une assurance couvrant d'éventuels dommages aux participants, doit soumettre un dossier d'autorisation d'essai clinique à l'autorité nationale compétente, et demander en parallèle une opinion favorable, unique pour chaque pays, auprès d'un comité d'éthique. Les renseignements sur l'essai sont collectés dans la base de données EudraCT gérée par l'Agence européenne du médicament (EMA), et une section propre aux essais cliniques a été ajoutée à la base de données EudraVigilance afin d'intégrer les signaux émanant de tous les états membres.

Bien que les objectifs généraux de la directive aient été favorablement accueillis, diverses initiatives ont mis en cause son contenu, sa transposition et sa mise en œuvre dans les États membres. La mise en application de la directive souffre de fait de quatre problèmes majeurs :

- la fragmentation des systèmes réglementaires et législatifs préexistants auxquels la transposition en droit national a dû s'adapter, ce qui conduit à une harmonisation très imparfaite ;
- la protection des participants dans la recherche clinique autre que les essais de médicaments n'est pas prise en compte ; la directive a été préparée par

la DG Entreprises et Industrie, qui se concentre sur le produit, et non par la DG Santé et Consommateurs (dite Santo) qui se serait préoccupée des patients ;

– l'absence de prise en compte du risque dans la définition des exigences réglementaires. La directive n° 2005/28/CE propose en revanche de faire la distinction entre essais commerciaux et essais non commerciaux, les données issues de ces derniers ne pouvant pas être employées aux fins d'enregistrement) mais le guide définissant ces adaptations pour les essais non commerciaux a été retiré après consultation ;

– enfin, la directive augmente notablement la charge de travail administratif et son coût.

La Commission européenne (DG Entreprises et Industrie) et l'EMA ont ainsi organisé le 3 octobre 2007 à Londres une conférence (3) afin de collecter et discuter des critiques et des souhaits des différents acteurs de la recherche clinique : patients, régulateurs, industries, PME de biotechnologie (4), institutions de recherche, promoteurs académiques, investigateurs (5).

De son côté la DG Recherche a contribué au débat en finançant le projet ICREL (*Impact on Clinical Research of European Legislation*) dans le premier appel à proposition du 7<sup>ème</sup> programme cadre de recherche et développement technologique (PCRDT). Ce projet consiste à fournir des indicateurs concernant l'activité de recherche clinique en Europe au travers d'enquêtes réalisées auprès des autorités compétentes, des comités d'éthique, des promoteurs commerciaux et non commerciaux. Ces données ont été présentées et discutées lors d'une conférence le 2 décembre 2008, et son rapport final est en préparation (6). En comparant la situation avant (2003) et après (2007) la mise en application de la directive, les principales données sont les suivantes : le nombre d'essais cliniques académiques

(1) Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 april 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. OJEC, 1<sup>er</sup> mai 2001, L. 121/34-44.

(2) Editorial : Who is afraid of the European clinical trials Directive. *Lancet*, 361 :2167, 2003.

(3) [www.emea.europa.eu/meetings/conference2007.htm](http://www.emea.europa.eu/meetings/conference2007.htm)

(4) BIA, EuropaBio White paper 'Promoting consistency of implementation and interpretation of the Clinical Trials Directive across EU member States', October 2006.

(5) A. Hemminki, P.-L. Kellokumpu-Lehtinen, Harmful impact of EU clinical research directive, *BMJ*332 :501-2, 2006 Moulton B, Two years later : the impact of the EU Directive. *Applied Clinical Trials*, Aug 1<sup>er</sup>, 2006 Hearn J, Sullivan R, The impact of the 'Clinical Trials' directive on the cost and conduct of non-commercial cancer trials in the UK. *Eur. J. Cancer* 43 :8-13, 2007

(6) [www.efgcp.be/ICREL](http://www.efgcp.be/ICREL).



n'a pas diminué significativement (avec toutefois des différences importantes d'un pays à l'autre) ; les essais commerciaux ont un peu augmenté ; les études observationnelles (non couvertes par la directive) ont augmenté ; les délais de mise en route des études n'ont pas diminué ; et la charge de travail et les coûts pour les promoteurs et les autorités compétentes ont considérablement augmenté.

La Fondation européenne de la science (ESF) a elle aussi procédé à un travail de prospection stratégique sur les essais cliniques académiques, au travers de cinq *workshops* suivis d'une conférence à Strasbourg les 29 et 30 septembre 2008, d'où sont issues une série de recommandations priorisées (7). Parmi les recommandations relatives aux aspects législatifs, la première concerne la nécessité de définir une réglementation basée sur le risque de l'étude (et non pas sur l'objectif commercial ou non commercial de l'essai), la seconde concerne la demande d'autorisation à une autorité compétente unique pour une étude pan-européenne, la troisième porte sur une définition commune et cohérente des catégories de recherche clinique. Les autres recommandations ont trait en particulier à la possibilité de co-promotion, à l'harmonisation et à l'accréditation des comités d'éthique, ainsi qu'à l'assurance.

Enfin, le réseau ECRIN (*European Clinical Research Infrastructures Network*) (8) dont l'objectif est de faciliter la recherche clinique multinationale, a entrepris une comparaison approfondie des systèmes réglementaires (9). Dans le domaine des essais cliniques de médicament (couverts par la directive), il ressort que les systèmes nationaux restent sensiblement différents dans le détail, mais que la directive conduit à en harmoniser les principales exigences (soumission aux comités d'éthique, soumission aux autorités compétentes, nécessité d'un promoteur, d'une assurance, et procédure de déclaration des événements indésirables). Toujours pour les essais cliniques de médicaments, ces exigences réglementaires restent très homogènes quelle que soit la sous-catégorie de recherche, depuis la première application à l'homme jusqu'aux essais comparant deux stratégies thérapeutiques d'usage courant, et ne prennent donc pas en compte le risque associé à l'étude. En revanche la situation devient parfaitement chaotique dès lors que l'on s'adresse aux autres catégories de recherche clinique (essais de dispositif médical, essais de chirurgie ou de radiothérapie, études diagnostiques, études de nutrition, études de physiopathologie, et études observationnelles), car certaines

législations nationales sont plutôt centrées sur le produit, d'autres sur la protection des patients (10). Pour chacune de ces catégories, certains pays seulement peuvent demander une soumission aux autorités compétentes, un promoteur, une assurance, et définir une procédure de notification des événements indésirables. Ceci conduit à une discordance majeure. Le seul point de convergence est la soumission au comité d'éthique, qui apparaît comme une constante pour les études interventionnelles, et pratiquement aussi en ce qui concerne les études observationnelles pour lesquelles seuls de rares pays (la France) ne demandent pas l'avis du comité d'éthique. Dans certains pays l'avis est requis même pour les études rétrospectives (le comité d'éthique assurant aussi la fonction de protection des données personnelles). Cependant, non seulement les pratiques mais les missions mêmes des comités d'éthique varient considérablement d'un pays à l'autre : les comités se focalisent sur l'information du patient dans certains pays, mais se préoccupent de l'analyse de la méthodologie de l'essai dans d'autres (11).

Partant de ce constat, une dizaine de recommandations paraissent de nature à mieux harmoniser et améliorer le contexte législatif de la recherche clinique en Europe, tout en facilitant la réalisation des études :

**1** – L'adoption d'un cadre législatif européen unique, harmonisé et exhaustif couvrant l'ensemble des catégories de recherches cliniques, interventionnelles et observationnelles, garantissant une protection équivalente des participants quelle que soit la catégorie de recherche. Ceci suppose d'impliquer non seulement la DG Entreprises (qui ne peut s'intéresser qu'au produit) mais également les DG Recherche et Sanco.

**2** – Ceci suppose d'adopter une définition commune et non ambiguë pour les différentes catégories de recherches, avec une interprétation commune de la définition de l'intervention. Des procédures doivent également permettre d'adopter un cadre commun pour l'évaluation du risque, ce qui est capital pour proposer une réglementation basée sur le risque.

**3** – En effet, le cadre réglementaire de la recherche clinique doit prendre en compte le risque associé à l'étude afin de garantir la protection des participants tout en favorisant une recherche de qualité. Cette approche fondée sur l'évaluation du risque doit se substituer à la notion d'adaptation selon l'objectif commercial ou non-commercial des études.

(7) [www.esf.org/emrc/flidct](http://www.esf.org/emrc/flidct)

(8) J. Demotes-Mainard, C. Ohmann, European Clinical Research Infrastructures Network : promoting harmonisation and quality in European clinical research. *Lancet* 2005 ; 365, 107-108.

(9) [www.ecrin.org](http://www.ecrin.org)

(10) M. Hartmann, F. Hartmann-Vareilles, The clinical trials directive : how is it affecting Europe's non-commercial research ?, *Plos Clinical Trials*, June, 2006, e13.

(11) EFGCP Ethics Working Party, Subgroup on Ethics Committees Reviewing Investigational Medicinal Products within the European Union. The procedure for the ethical review of protocols for clinical research projects in the European Union, *Int J. Pharm. Med.*, 2007, 21 :1-113.

des comme le proposait la directive n° 2005/28/CE. Elle doit s'appliquer à l'ensemble des catégories de recherches. Elle permettra de réduire la charge du travail administratif pour nombre d'études académiques qui sont à faible risque.

**4** – En revanche, il convient de soutenir les institutions académiques jouant le rôle de promoteur dans la recherche clinique, non pas par des adaptations réglementaires qui sous-entendent qu'il existe deux niveaux de crédibilité des études commerciales ou non commerciales, mais par des informations concernant les procédures réglementaires, à savoir : un avis scientifique des autorités compétentes, un support à la déclaration des événements indésirables, une exemption du paiement des droits aux comités d'éthique et aux autorités compétentes, une exemption du paiement du produit de l'étude lorsqu'il est sur le marché (médicament ou dispositif).

**5** – L'évaluation du produit par une seule autorité compétente en Europe : dans la mesure où le produit est le même dans tous les pays de l'Union, il apparaît redondant d'en effectuer l'expertise par chacune des autorités nationales compétentes. La situation actuelle génère non seulement une surcharge considérable de travail pour le promoteur d'essais multinationaux, mais aussi pour les autorités nationales. La procédure d'harmonisation volontaire récemment mise en place par les autorités compétentes va dans la bonne direction, avec un dossier de soumission commun pour les 27 autorités compétentes, mais il subsiste en parallèle une expertise multiple qui consomme inutilement des ressources et peut conduire à des avis divergents ou asynchrones. Cette mesure peut correspondre au recours à une autorité compétente centralisée (l'autorisation d'essai clinique serait donnée par l'EMA qui donne déjà l'autorisation de mise sur le marché), à un processus de reconnaissance mutuelle, ou encore à un fonctionnement en réseau d'autorités nationales spécialisées compétentes.

**6** – Ceci suppose une définition commune des rôles respectifs des autorités compétentes et des comités d'éthique, les premières devant se concentrer sur l'évaluation du produit, tandis que les seconds

devant examiner tout ce qui garantit la protection des participants, depuis l'information et le consentement jusqu'à l'analyse méthodologique du protocole, et cela pour toutes les catégories de recherches, interventionnelles ou non. Ceci pose pour la France la question de la redondance des évaluations, en particulier dans les études sans produit de santé où le protocole est tout de même soumis à l'autorité compétente.

**7** – En conséquence, il importe d'harmoniser les rôles et les pratiques des comités d'éthique. Un système d'assurance qualité et d'accréditation, ainsi qu'une coordination des comités d'éthique qui pourrait se faire sous les auspices de la DG Sanco, devraient permettre d'harmoniser les rôles de ces comités, la formation de leur membres et leur pratique dans l'évaluation des études cliniques. Ceci est particulièrement important si l'on envisage de faire jouer un rôle aux comités d'éthique dans l'évaluation du risque et dans la prescription des mécanismes de protection des participants (nécessité d'un promoteur, d'une assurance, stratégie de monitoring, etc...).

**8** – La législation doit permettre la co-promotion, avec plusieurs institutions liées par un contrat partageant les rôles et responsabilités du promoteur dans un même pays et/ou dans différents pays, à la condition qu'il s'agisse du même protocole, de la même base de données, et qu'un numéro EudraCT unique soit obtenu par un promoteur coordonnateur.

**9** – Une harmonisation des exigences et du cadre juridique en termes d'assurance de la recherche clinique, le développement de contrats forfaitaires plutôt que l'assurance individuelle des études cliniques, et la prise en charge par le système de santé publique de l'assurance des études académiques nationales ou internationales.

**10** – La transparence doit enfin promouvoir la confiance et l'usage optimal des données en rendant obligatoire l'enregistrement des études cliniques, mais aussi le rapport des études, et enfin le partage des données au travers de repositories de données anonymisées des études cliniques permettant les ré-analyses et les méta-analyses.

## Les définitions actuelles des recherches sur la personne et leurs évolutions

par Stéphane BRISSY, maître de conférences, membre de l'Institut Droit et Santé

Définir revient à fixer des limites. Pour un juriste ces limites sont celles des catégories juridiques. Et quand ce même juriste entend parler de catégorie juridique il pense généralement à la qualification juridique. Qualifier : une opération terriblement commune mais aussi absolument indispensable. La qualification juridique suppose de faire entrer des faits dans les limites d'une catégorie juridique. Il devient alors possible de déterminer les règles qu'il faut appliquer. Par exemple, si j'ai un accident à vélo, est-ce considéré comme un accident de la circulation ? Pour le savoir il faut qualifier les faits.

Mais au préalable il aura fallu définir ce qu'est un accident de la circulation. La qualification est différente de la définition qui, elle, se fait en amont. Pour autant, les deux sont liées et l'étude de l'opération de qualification juridique facilite celle de définition juridique.

Tout d'abord, pour une qualification réussie il faut au départ de bonnes définitions. Alors, se demande-t-on, qu'est-ce qu'une bonne définition ? Il faut en premier lieu qu'elle soit claire : cela permet d'éviter les hésitations et les désaccords, voire les contentieux.

Mais il y a plus : dans chaque définition juridique doit se retrouver le ou les objectifs que l'on veut faire produire à la règle de droit. Pourquoi ? On admet maintenant que ceux qui doivent qualifier juridiquement une situation, les juges notamment, sont généralement influencés par le but qu'ils veulent atteindre. Si un juge souhaite encadrer davantage les pratiques des dirigeants de société, il aura une vision très large de la notion d'abus de biens sociaux ou de la faute de gestion par exemple. Le juge, pour ne citer que lui, peut adapter le contenu de la règle de droit aux évolutions sociales ou économiques, notamment grâce à son pouvoir de qualification juridique des faits (1). Mais c'est avant tout en amont, par le travail de définition des notions juridiques, que les objectifs de la règle doivent être éclaircis. Et c'est aussi du même coup par les définitions juridiques que l'on peut faire évoluer les règles. Nous y voilà : si l'on admet que le régime des recherches biomédicales doit évoluer il faut peut-être commencer par un travail de redéfinition.

La définition des actuelles recherches biomédicales met clairement en évidence la place prise par l'objectif de la règle dans la définition des catégories juridiques. L'article L. 1121-1 du Code de la santé publique (ci-après CSP) définit en effet les recherches biomédicales comme des « *recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques et médicales* » (2). Ce qui n'a pas pour but



d'étendre les connaissances biologiques et médicales ne peut donc entrer dans la catégorie « recherches biomédicales ».

Cette mise en relation du but de la règle et de la définition de la catégorie juridique à laquelle elle est liée est essentielle si le droit veut garder un minimum d'emprise sur les faits. Le droit ne peut se contenter d'accepter les faits parce qu'ils existent (3). Si une pratique est acceptée par le droit c'est parce qu'elle est considérée comme légitime. Le droit n'encadre pas les recherches biomédicales parce qu'elles existent mais parce qu'elles sont considérées comme légitimes si elles remplissent diverses conditions. Parmi celles-ci, la première, essentielle, est – on l'a vu – de viser un objectif scientifique. Mais il faut également pour cela que les personnes se prêtant à la recherche soient suffisamment protégées, faute de quoi elles perdent leur qualité de personne pour devenir de simples sujets d'expérience.

Extension des connaissances ; protection des personnes qui se prêtent aux recherches : deux impératifs qui montrent en même temps quels sont les objectifs des règles de droit en matière de recherches. Ces objectifs se retrouvent dans la définition actuelle des recherches, même si des évolutions restent possibles. En premier lieu, l'évolution vers un cadre commun à différents types de recherche permettrait de renforcer le lien entre la définition et l'objectif de la règle (I). En second lieu, ce sont les définitions des catégories de recherche qui peuvent influencer sur la façon de concilier l'extension des

(1) V. not. P. Jestaz dans la revue Droits, n° 18, 1993, p. 50.

(2) NDA : c'est nous qui soulignons.

(3) C. Atias, D. Linotte, Le mythe de l'adaptation du droit aux faits, D. 1977, chron. p. 251.

connaissances et la protection des personnes. Cet équilibre pourrait lui aussi être modifié, ou tout au moins clarifié (II).

## I. LA DÉFINITION D'UN CADRE COMMUN AUX RECHERCHES SUR LA PERSONNE

Le cadre juridique créé par la loi Huriet en 1988 visait avant tout les recherches sur le médicament (4). Cette loi a de ce fait créé un ensemble de règles particulièrement contraignant afin d'assurer la protection des personnes se prêtant à des recherches dont le propre était surtout d'être invasives. Mais toutes les recherches en matière de santé ne portent pas sur le médicament et elles mettent parfois même à l'épreuve des techniques qui ont déjà reçu une certaine approbation du corps médical.

Fallait-il dès lors appliquer les mêmes règles à des recherches présentant des risques très différents ? La loi du 9 août 2004 a répondu par la négative en excluant du domaine des recherches biomédicales les recherches en soins courants et les recherches non interventionnelles (5). Les premières sont des recherches visant à évaluer des techniques utilisées habituellement et qui font l'objet de ce fait d'un consensus professionnel, bien que certaines incertitudes existent encore quant à leur efficacité. Les recherches non interventionnelles sont quant à elles des recherches qui ne supposent pas d'intervention en plus du soin et consistent à observer les réactions des patients.

Il ressort de cette double exclusion que les recherches biomédicales sont, à l'heure actuelle, des recherches à risques variables certes, mais non négligeables puisqu'elles sortent de la pratique courante. Les risques étant plus forts pour les personnes qui se prêtent à la recherche, les règles de protection sont plus contraignantes pour les chercheurs.

Pour autant, rien ne permet, dans la définition des recherches biomédicales donnée par l'article L. 1121-1 du Code de la santé publique, d'exclure les recherches ne présentant quasiment pas de risques. Si l'on suit le texte, il s'agit simplement de « *recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances* ». Aucune mention n'est faite du niveau de risques ou du caractère invasif des actes de recherche.

La mise à l'écart des recherches en soins courants et non interventionnelles alimente l'idée selon laquelle les recherches biomédicales supposent nécessairement une atteinte au corps humain. Une recherche non interventionnelle, qui consiste en

une simple observation sans intervention supplémentaire sur le corps, ne serait pas une recherche biomédicale parce que la nécessité de protéger le corps humain disparaît. Seule la protection des données personnelles recueillies serait ici importante.

La définition des recherches biomédicales est ainsi restrictive. Cela a certes pour but de faciliter les recherches qui ne sont pas qualifiées de biomédicales, en allégeant les procédures. Mais cela tend par ailleurs à mettre partiellement de côté l'objectif de protection des personnes. À titre d'exemple, les recherches non interventionnelles ne donnent lieu à l'heure actuelle qu'à une information justifiée par la collecte de données personnelles et portant notamment sur la finalité de la collecte et sur ses destinataires. Les personnes sont pourtant impliquées dans le processus de recherche malgré l'absence d'intervention supplémentaire que celui-ci suppose. Il pourrait être utile de compléter leur information.

Élargir la définition des actuelles recherches biomédicales permettrait d'étendre aux recherches en soins courants et non interventionnelles des principes essentiels. C'est là l'un des intérêts de la proposition de loi Jardé relative aux recherches sur la personne adoptée par l'Assemblée nationale le 22 janvier 2009. Ce texte substitue les termes de « recherches sur la personne » à ceux de « recherches biomédicales » et inclut dans un régime commun les recherches interventionnelles, les recherches interventionnelles à risques négligeables et les recherches non interventionnelles. Le changement de dénomination des recherches s'accompagne d'une extension du champ d'application de plusieurs principes essentiels. Toute recherche appartenant à l'une des trois catégories énoncées nécessiterait notamment l'avis d'un Comité de protection des personnes (CPP) ainsi qu'au minimum une information sur des éléments concernant la recherche dans son ensemble.

Le passage d'une logique d'exclusion à une logique d'inclusion des recherches sur la personne dans un régime commun conduit à un élargissement de la définition des recherches. Les recherches sur la personne ne supposeraient pas nécessairement une atteinte au corps humain et seraient surtout définies comme des recherches impliquant des personnes dans leur globalité. La définition est large mais n'inclut pas les recherches portant sur un élément détaché du corps humain, l'embryon par exemple, lesquelles continuent de relever d'un régime particulier.

La proposition de loi ne va cependant pas jusqu'au bout et conserve l'actuelle définition textuelle des recherches, sans souligner explicitement cette implication globale de la personne. Il n'en reste pas

(4) V. not. P. Jaillon, J.-P. Demarez, L'histoire de la genèse de la loi Huriet-Sérusclat de décembre 1988, *Médecine/sciences*, 2008, n° 3, p. 323.

(5) Article L. 1121-1, 1° et 2° du Code de la santé publique.

moins que le changement de définition existe et qu'il contribuerait à renforcer la protection des personnes et la quête d'un développement des connaissances.

Sur la protection des personnes tout d'abord, soulignons que le contrôle extérieur exercé par les CPP, et parfois par l'AFSSAPS, sur les garanties de sécurité et l'intérêt scientifique de la recherche notamment, serait généralisé. On peut en dire de même de l'obligation dans toute recherche, y compris non interventionnelle, d'informer les personnes de différents éléments tels que l'objectif, la méthodologie et la durée de la recherche, ou encore la possibilité d'accéder aux résultats globaux de la recherche. Se pose cependant la question de savoir si les CPP accorderont suffisamment d'importance au contrôle d'utilisation des données personnelles, contrôle dévolu jusqu'ici au Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS).

Que dire ensuite de l'obligation de recueillir le consentement d'une personne participant à une recherche à risques négligeables alors que les actuelles recherches en soins courants ne nécessitent qu'une simple information ?

Dans le même temps, l'obligation d'une autorisation préalable de la recherche émanant d'un organe extérieur indépendant faciliterait la publication de toutes les recherches concernées, ce qui contribuerait à une meilleure valorisation des recherches. Telle est en tous cas l'une des utilités attendues, à supposer que ce rôle ne puisse être efficacement rempli par l'avis du CCTIRS et de la Commission nationale Informatique et Libertés (Cnil).

Par ailleurs, la création d'un cadre commun de règles n'empêche pas une adaptation des niveaux de protection aux risques encourus par les personnes. Les recherches à risques négligeables ou non interventionnelles connaîtraient ainsi des dérogations aux règles générales, la protection de la personne y étant plus facilement assurée. Cela permettrait par ailleurs de ne pas entraver ce type de recherche par des procédures trop lourdes. On peut notamment relever que les recherches à risques négligeables et les recherches non interventionnelles pourraient être effectuées sous la direction et la surveillance d'un professionnel de santé qualifié, et pas nécessairement d'un médecin. Mais parler de cela c'est déjà évoquer les différentes catégories de recherches sur la personne et leur définition.

## II. LA DÉFINITION DES DIFFÉRENTES CATÉGORIES DE RECHERCHES SUR LA PERSONNE

Les recherches sur la personne se répartissent déjà en trois catégories, bien qu'elles ne fassent pas partie du même régime juridique. Mais au-delà de la question d'un socle de règles commun, la façon dont sont définies ces catégories pourrait, elle aussi, évoluer.

**1** – Aux termes de la proposition de loi Jardé, les recherches interventionnelles font leur apparition dans le Code de la santé publique et sont définies comme des recherches « *comportant une intervention non justifiée par la prise en charge médicale habituelle de la personne* » (6). Puisqu'elle est interventionnelle, la recherche suppose clairement un ou plusieurs actes distincts du soin : elle suppose en elle-même une intervention.

La définition donnée par le texte la distingue d'une prise en charge médicale habituelle. L'adjectif aurait pu être mieux utilisé : est-ce que cela signifie que l'intervention ne doit pas être habituelle pour le patient ? Cela donnerait lieu à une définition pour le moins extensive. Faut-il alors qu'elle ne soit pas habituelle pour le corps médical ? C'est plus probable. L'accent est mis ici sur l'incertitude propre aux recherches interventionnelles. Ce faisant, c'est le niveau de risque présenté par la recherche qui constitue le pivot de la définition des recherches interventionnelles.

**2** – Cela apparaît plus nettement dans la définition de la deuxième catégorie de recherches interventionnelles : les recherches interventionnelles à risques négligeables. Il s'agit, nous dit la proposition de loi du 22 janvier dernier, de recherches qui ne comportent « *que des risques négligeables et ne portent pas sur des médicaments* » (7). Il faut ici faire le rapprochement avec les actuelles recherches en soins courants. Elles sont elles aussi censées présenter des risques négligeables puisqu'elles portent sur des techniques faisant l'objet d'un consensus professionnel (8). La définition retenue dans la proposition de loi nous semble cependant davantage axée sur la protection des personnes. À partir du moment où la loi fait intervenir explicitement le caractère négligeable du risque dans la définition, le CPP chargé de vérifier la qualification de la recherche doit s'assurer effectivement de la quasi absence de risque. La sécurité des personnes est intégrée directement à la définition. Certes, aujourd'hui, avant d'autoriser une recherche en soins courants, le CPP doit vérifier que la technique évaluée fait l'objet d'un consensus professionnel, ce qui suppose sans doute une faible incerti-

(6) Article L. 1121-1, 1<sup>o</sup> modifié du Code de la santé publique.

(7) Article L. 1121-1, 2<sup>o</sup> modifié du Code de la santé publique.

(8) V. article L. 1121-1, 2<sup>o</sup> et R. 1121-3 du Code de la santé publique.

tude et un niveau de risque du même coup très réduit. Le contrôle de qualification se rapproche ainsi d'un contrôle du niveau de risque, mais autant que le texte soit clair sur ce point. La définition de la recherche doit être explicitement rapprochée de la protection des personnes.

Dans cette nouvelle définition, on trouve également une volonté de développer la recherche. Parler de recherches présentant des risques négligeables peut, peut-être, amener à envisager des recherches qui ne sont pas pratiquées habituellement mais qui sont sans risques. Par ailleurs, la recherche n'aurait plus pour but d'évaluer des soins courants. La définition est ici moins restrictive que celle qui est en vigueur actuellement quant aux objectifs de la recherche.

Enfin, le risque de confusion entre la recherche et le soin s'éloigne puisqu'on ne parlerait plus d'une recherche s'inscrivant dans un cadre thérapeutique, ce qui peut, là aussi, permettre d'étendre le domaine de ces recherches. Un nombre plus important de recherches pourront s'insérer dans une procédure qui, sur certains points, déroge à celle des recherches interventionnelles de première catégorie. Le but est ici de développer la recherche en allégeant la procédure, ce que doit permettre une définition extensive.

**3** – Enfin, la proposition de loi reprend au sein du régime commun les recherches non interventionnelles. Leur définition ne change pas : il s'agit toujours de recherches « *dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance* ». Ici le niveau de risque n'intervient pas réellement puisque la recherche ne suppose pas en elle-même d'acte supplémentaire. On peut simple-

ment regretter que l'occasion n'ait pas été saisie de déterminer si les études épidémiologiques et les recherches non interventionnelles répondent à des réalités différentes ou si elles se confondent. Il aurait pu être utile ici de préciser qu'on ne peut inclure dans cette définition tout type d'enquête. Le cadre des recherches sur la personne risquerait d'être à défaut trop extensif.

\*  
\* \*  
\*

En conclusion, il apparaît que les définitions des catégories de recherche et plus largement des recherches sur la personne doivent évoluer, pour deux raisons nous semble-t-il : pour que la recherche se développe, et par là-même la santé publique, et pour que les personnes qui s'y prêtent voient leur sécurité garantie au maximum. La proposition de loi du 22 janvier 2009 nous semble aller dans ce sens. Mais la loi n'est pas tout car, nous l'avons dit en préambule, après le temps de la définition vient celui de la qualification. Et ce rôle n'appartient pas au législateur mais à ceux qui interprètent la règle. En matière de recherches sur la personne c'est au CPP qu'il reviendra en premier lieu de décider quelle qualification un projet de recherche doit recevoir. Il sera aidé dans sa tâche par l'AFSSAPS qui, aux termes de la proposition de loi, voit son rôle accru, notamment lorsque le CPP a un doute sérieux sur la qualification à retenir. Les définitions données par les textes ne peuvent pas écarter totalement ces doutes dès lors que la loi ne peut envisager toutes les situations de fait et se doit de rester générale. Mais c'est aussi par leur intermédiaire que le législateur pourra obliger l'interprète à suivre sa politique.

# Les définitions des catégories de recherches et leurs évolutions

par Olivier CHASSANY, MD, PhD, Département de la Recherche Clinique du Développement (DRCD) de l'AP-HP, Hôpital Saint-Louis & Université Paris-Diderot, Paris

## I. Les constats du promoteur institutionnel AP-HP

### Constat n° 1 – La législation actuelle sur la recherche clinique porte sur le médicament

Depuis la loi Huriet-Sérusclat n° 88-1138 du 20 décembre 1988, relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales, les législations successives ont pour délimitation principale la recherche clinique portant sur le médicament.

En effet, la directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concerne « le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain ».

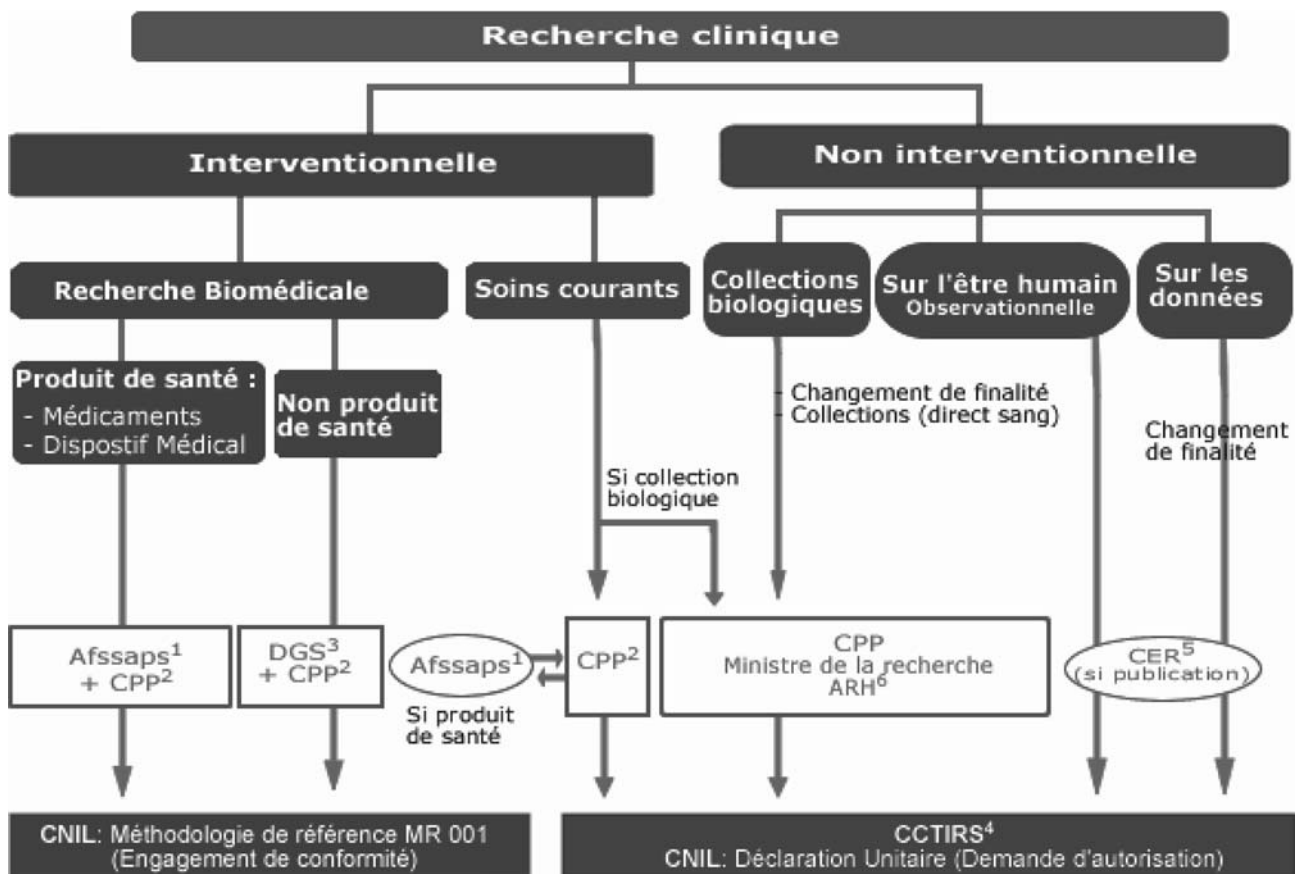
Cette directive européenne a été traduite en droit français par la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, en ce qui concerne la recherche biomédicale, puis par le décret n° 2006-477 du 26 avril 2006. Même si cette loi, son décret, et ses arrêtés subséquents ont introduit la typologie relative à la recherche portant sur les soins courants et mentionnent la recherche clinique non-interventionnelle, tous ces textes ont pour dénominateur commun la recherche clinique



sur les médicaments et les dispositifs médicaux (cf. figure 1).

Si cette législation est adaptée aux promoteurs industriels, elle l'est beaucoup moins pour un promoteur institutionnel tel que l'AP-HP.

Figure 1. Typologie de la recherche clinique selon la législation actuelle



COLLOQUE H3960 DROIT DE LA SANTÉ

### Constat n° 2 – Typologie de la recherche clinique du promoteur AP-HP

L'analyse de la typologie de la recherche clinique (v. supra, figure 1) promue ou gérée par le Département de la recherche clinique du Développement (DRCD) de l'AP-HP, montre que parmi les 685 projets de recherche clinique actuels, 533 projets sont interventionnels et 152 non-interventionnels. Parmi les 533 projets interventionnels, seulement 282 sont des projets qui concernent le médicament (204) ou le dispositif médical (78). 218 projets interventionnels sont hors produits de santé, et 33 projets sont des recherches portant sur les soins courants. En résumé, sur 685 projets gérés par le DRCD, quasiment 60 % d'entre eux ne concernent ni le médicament ni le dispositif médical. Cette situation illustre bien l'ambiguïté et la difficulté dans lesquelles sont placés les promoteurs institutionnels qui sont obligés d'appliquer une législation qui n'a pas été écrite pour eux. Il existe donc une nécessité d'élargir la législation et la typologie des essais promus par de tels promoteurs.

### Constat n° 3 – Recherche portant sur les soins courants : une bonne idée mal comprise

Et pourtant, le législateur, dans l'écriture de la loi de 2004, avait introduit une catégorie de recherche adaptée aux promoteurs institutionnels, à savoir la recherche portant sur les soins courants. En effet, quoi de plus typique d'une recherche portant sur les soins courants, qu'un essai comparant deux techniques chirurgicales, couramment pratiquées, mais pour lesquelles il n'y a eu aucune étude clinique permettant d'évaluer quelle était la meilleure d'entre elles. Malheureusement cette recherche sur les soins courants, qui était associée à une procédure réglementaire allégée, a été une bonne idée (1)...

- mal comprise par les investigateurs, qui ont confondu qu'un projet qui évalue l'utilité d'un soin courant quel qu'il soit (et encore plus s'il est anodin), relevait forcément de la recherche portant sur le soin courant. Ceci n'est vrai qu'à la condition que ce soin courant soit déjà couramment réalisé dans la pathologie étudiée ;
- et non acceptée par une majorité de comités de protection des personnes (CPP), qui considère que :
  - la procédure allégée de la recherche sur les soins courants est suspecte : les médecins-investigateurs sont suspectés de vouloir contourner la législation ;
  - la recherche sur les soins courants est une recherche de piètre qualité ;

(1) O. Chassany, La recherche sur les soins courants : l'histoire d'un échec annoncé. Research on "usual care" : a defeat foretold. Presse Med, 2008, 37 : 246-248.

- la randomisation n'est pas acceptable ;
- l'absence de consentement mais une simple information est inacceptable ;
- il vaut mieux reclasser de tels projets en recherche biomédicale pour que les patients soient assurés (de quoi : de soins courants qu'ils auraient eu de toute façon ?)

### Constat n° 4 – Le promoteur institutionnel AP-HP gère nombre d'études interventionnelles à risques (et/ou contraintes) négligeables

Parmi les 218 études actuellement classées en recherche interventionnelle biomédicale et gérées par le DRCD, nombre d'entre elles sont associées à un risque et/ou des contraintes négligeables.

- Tel cet exemple d'essai randomisé évaluant l'efficacité du port de masques chirurgicaux dans la prévention de la transmission secondaire de la grippe A dans les foyers (essai *Gripmask*).

Dans le projet initial, lorsqu'un patient consulte un médecin généraliste pour une grippe (cas index), on randomise le foyer (familial). En d'autres termes, l'intervention consiste à faire porter un masque aux membres de la famille, lorsqu'ils sont chez eux, pendant quelques heures par jour et pendant 5 jours. Sans être spécialiste, on comprend aisément que le risque et les contraintes associés à un port de masque sont particulièrement négligeables.

Cependant, en l'état actuel de la législation française, cette étude épidémiologique interventionnelle est considérée comme une recherche biomédicale avec l'ensemble de la lourdeur technico-réglementaire afférente.

De plus, le CPP, respectant la législation actuelle, n'a pas autorisé le patient qui consulte le médecin à consentir pour la famille entière (qui n'est pas présente bien entendu dans le cabinet de consultation).

Le projet final a été amputé dans sa portée, puisque dans le projet final, seul le patient qui consulte le médecin et qui consent est randomisé (masque ou pas masque) et non plus la famille. Le CPP a fait respecter la législation mais n'a pas fait avancer scientifiquement le projet, alors que ce dernier a un intérêt de santé publique dans un contexte menaçant de pandémie de grippe aviaire.

On conçoit aisément qu'il faut adapter la législation pour de tels essais interventionnels, certes, mais à risque négligeable (existe-t-il seulement un risque ?) et ne posant aucun problème éthique.

- Un autre exemple est celui du dépistage des troubles respiratoires du sommeil au cours de l'hypertension artérielle pulmonaire.



Le projet est interventionnel, puisque l'on étudie l'intérêt de mesurer le sommeil par une polysomnographie. Ce n'est pas un projet portant sur les soins courants puisque cet examen n'est pas fait couramment dans cette pathologie. Cet examen est sans risque. Les contraintes sont de passer une nuit en hospitalisation.

Actuellement, ce projet est classé en recherche biomédicale avec tous les pré-requis afférents. On conçoit à nouveau la nécessité d'adapter la législation à un type de recherche à risque négligeable.

Nous avons ainsi actuellement plusieurs dizaines de projets similaires qui correspondent clairement à une typologie d'essais interventionnels mais à risque ou à contraintes négligeables.

### Constat n° 5 – Trois entités françaises se prévalent de prérogatives en éthique

C'est probablement encore une exception française, mais coexistent trois entités qui se prévalent de donner un avis éthique sur des projets de recherche (v. figure 2).

**1** – Le Comité de protection des personnes (CPP) est officialisé par la loi depuis 2004 (auparavant, le comité s'appelait CCPPRB). Il a pour responsabilité de donner un avis éthique sur les recherches biomédicales (RBM) et les recherches portant sur les soins courants.

**2** – Le Comité consultatif pour le traitement de l'information en matière de Recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS), se prévaut d'une compétence éthique non inscrite dans ses fonctions (il n'a pas non plus de représentants de la société civile et des patients). Il donne un avis scientifique et méthodologique (et donc éthique) sur les recherches non-interventionnelles (observationnelles) et sur les recherches portant sur les soins courants.

**3** – Le Comité d'éthique de la recherche (CER) n'est pas officiellement reconnu par la loi. Il siège dans des hôpitaux, des universités ou est formé sous l'impulsion de sociétés savantes. Il expertise ce que les CPP ne veulent ou ne peuvent pas voir, c'est-à-dire les recherches observationnelles.

La situation est totalement incompréhensible à plusieurs titres pour un investigateur français et encore

plus pour n'importe quel étranger qui aurait l'étrange idée de se pencher sur ce problème :

– selon la loi actuelle, la recherche non-interventionnelle ne nécessite pas d'avis de CPP, mais tous les éditeurs de journaux réclament un avis éthique pour publier les résultats de ces études ;

– certains CPP sont suffisamment éclairés pour donner un avis sur de tels essais non-interventionnels alors que théoriquement ces essais sont en dehors du champ d'application de la loi ;

– certains CPP et CER ont un agrément américain et sont dénommés *Institutional Review Board* (IRB) ;

– la loi de 2004 a omis de préciser, pour les recherches sur les soins courants, qu'un avis du CCTIRS n'était pas nécessaire ;

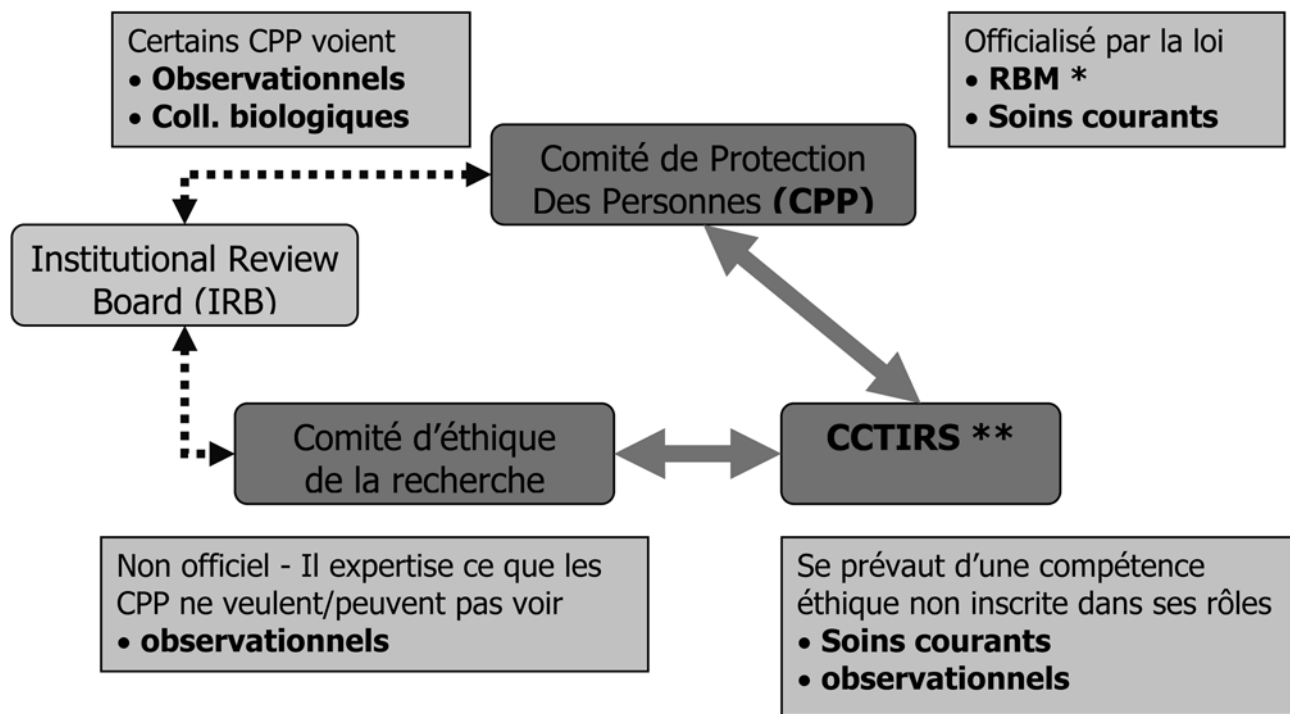
– ainsi, on conçoit que pour les recherches en soins courants, typologie pour laquelle la législation est censée être allégée, le parcours est potentiellement plus long et difficile que la soumission d'une étude dite RBM, car il faut obtenir l'avis (scientifique et éthique) du CPP, et l'avis (scientifique et éthique) du CCTIRS ; Comment s'étonner dans ces conditions d'un chevauchement de prérogatives et d'avis contraires entre ces 2 entités ? Les mêmes difficultés et avis possiblement contraires existent pour les essais observationnels entre CPP ou CER et le CCTIRS ;

– pour couronner le tout, aucun étranger ne peut imaginer que le CPP, de par sa dénomination, est un comité d'éthique, contrairement au Comité d'éthique de la recherche (CER). Le comble est que certains éditeurs acceptent l'avis du CCTIRS/CNIL comme un avis éthique...

Il apparaît avec limpidité qu'il est nécessaire qu'une structure unique (CPP) voit l'ensemble des projets de recherche interventionnels et non-interventionnels, comme par exemple les différentes études randomisées de développement d'un nouvel antirétroviral dans le VIH, ainsi que les cohortes observationnelles de suivi des patients prenant dans la vraie vie ce médicament ou d'autres antirétroviraux, par exemple pour estimer l'incidence des événements cardiovasculaires ou métaboliques.

Le CER n'aurait ainsi plus de nécessité, et le rôle du CCTIRS serait limité aux recherches sur données. De plus, le CPP doit s'appeler à nouveau clairement Comité d'éthique (et scientifique).

Figure 2. Trois entités françaises se prévalent de prérogatives en éthique



\* Recherche Biomédicale

\*\* Comité Consultatif pour le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé

### Trop, c'est trop

Ces difficultés que nous venons de détailler ne sont cependant pas spécifiques à la France et, globalement, de plus en plus de cliniciens, de chercheurs et de promoteurs en Europe et aux États-Unis se plaignent de l'impossibilité de faire de la recherche, notamment académique. « *Regulation, the real threat to clinical research* » : tel était le titre d'un éditorial paru dans le *British Medical Journal* en 2008 (2). Tout est accusé : la directive européenne, les comités d'éthique, les lenteurs de toutes les autorités et comités... Tous appellent à une législation adaptée aux différents types de recherches (3).

(2) P.-M. Stewart, A. Stears, J.-W. Tomlinson, M.-J. Brown. Regulation – the real threat to clinical research. *BMJ*, 2008, 337 : 1085-1087.

(3) HJL Heerspink, D. Dobre, H.-L. Hillege, D.-E. Grobbee, D. de Zeeuw ; for the collaborative study group. Does the European Clinical Trials Directive really improve clinical trial approval time ? *Br J Clin Pharmacol*, 2008, 66 : 546-550. Parker M. Can anyone beat my delays ? *BMJ*, 2008, 337 : 1367. D. Pehboeck, M. Hohlrieder, V. Wenzel, A. Benzer. Submission of clinical studies to Ethics Committees or clinical trials registers – the authors' point of view. *Intensive Care Med* 2009 ; 35 : 713-716. O. Chassany. Should European Independent Ethics Committees be dismantled ? *Intensive Care Med*, 2009, 35 : 579-581. Steensma DP. The ordinary miracle of cancer clinical trials. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 1-3.

### II. La proposition de la loi Jardé : enfin une réglementation adaptée

En effet, la proposition de la loi Jardé décrit intelligemment le triptyque de la recherche clinique sur l'homme, loi adaptée aux risques et/ou contraintes ajoutés par la recherche (4).

La proposition de la loi repose sur trois grands principes :

- 1 – elle intègre l'ensemble de la recherche clinique sur l'homme ;
- 2 – toutes les recherches se font sous la responsabilité d'un promoteur ;
- 3 – le Comité de protection des personnes (CPP) est au centre du dispositif, puisque son avis est obligatoire pour toutes ces recherches.

Les points 2 et 3 sont, à l'évidence, des garanties supplémentaires d'une meilleure protection des patients.

#### • Le triptyque

A – La réglementation afférente aux recherches interventionnelles (ex-recherches biomédicales) ne

(4) Proposition de loi relative aux recherches sur la personne. Texte n° 229 voté par le parlement français le 22 janvier 2009. [www.assembleenationale.fr/13/dossiers/recherches\\_sur\\_la\\_personne.asp](http://www.assembleenationale.fr/13/dossiers/recherches_sur_la_personne.asp)

change en rien. Cela devrait logiquement rassurer tous ceux qui s'inquiètent de voir affaiblie la protection des patients : rien ne change.

B – La réglementation introduit la recherche interventionnelle à risque (et/ou contrainte) négligeable. Cette typologie est une vision élargie de la précédente recherche sur les soins courants. Ce type de recherche ne s'applique pas aux médicaments. Les pré-requis sont similaires aux autres recherches interventionnelles, sauf que l'autorisation de l'autorité compétente (Afsaps) n'est pas nécessaire.

C – Enfin, la réglementation reconnaît officiellement les recherches non-interventionnelles. Typi-

quement, il s'agit des études de cohortes observationnelles (transversales ou longitudinales). Si le promoteur et l'avis du CPP sont obligatoires, il n'y a ni consentement, ni assurance et ni autorisation à recueillir de l'Afsaps (comme actuellement).

Pour les recherches interventionnelles à risque négligeable et les recherches non-interventionnelles, il n'y aura plus nécessité d'obtenir l'avis du CCTIRS, dit également comité « pré-Cnil ».

Ceci aura pour conséquence que les CPP seront les seules entités, enfin, à pouvoir donner en France un avis éthique.

**Figure 3. Nouvelle loi Jardé : triptyque de la recherche clinique sur l'homme**

RECHERCHES	Interventionnelles (ex-recherches biomédicales (RIEN NE CHANGE))		Interventionnelles à risque (contraintes) négligeable (ex-soins courants)	Non- interventionnelles
	Produits de santé	Hors produits de santé	Hors médicaments	Observationnelles
Promoteur	Oui	Oui	Oui	Oui
CPP	Oui	Oui	Oui	Oui
Consentement	Oui	Oui	Oui	Information
Assurance	Oui	Oui	Non	Non
Autorisation Afs- saps	Oui	Oui	Non	Non
CCTIRS *			Plus besoin	Plus besoin

\* Comité consultatif pour le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé

#### • Les clefs du succès de la nouvelle loi

Pour que l'application de cette loi soit un succès, il faut que deux intervenants de la recherche (promoteur et CPP) se préparent.

##### *Le promoteur*

– Il a la responsabilité de bien qualifier les projets avant de les soumettre. Les promoteurs le font déjà entre recherche interventionnelle et non-interventionnelle. L'élément nouveau sera de bien définir ce que sont un risque et/ou des contraintes négligeables.

– Il a la responsabilité de bien encadrer les projets. Les promoteurs le font déjà et appliquent toute la réglementation internationale en matière de recherche clinique (bonnes pratiques cliniques). La prise de la promotion de la recherche non-interventionnelle est un gage de rigueur, même si aujourd'hui, pour ce qui est de l'AP-HP, tous les

projets non-interventionnels (comme les autres) sont issus d'appels d'offres type PHRC (programme hospitalier de recherche clinique), et sont donc basés sur un protocole et une expertise scientifique. Nombre d'entre eux bénéficient d'un monitoring similaire aux essais interventionnels.

– Néanmoins, l'objectif ambitieux de la loi Jardé est d'adapter les procédures technico-réglementaires en fonction des risques et contraintes prévisibles liés à la recherche. Le promoteur doit donc absolument mettre en place une procédure allégée et rapide d'instruction des projets (allégée ne veut pas dire sans rigueur, ni contrôle). Sinon, tout le bénéfice apporté par la nouvelle législation serait perdu en raison des propres procédures du promoteur qui n'aurait pas su s'adapter. On entend déjà certains investigateurs s'inquiéter de voir le DRCD de l'AP-HP se porter promoteur de projets non-interventionnels, là où auparavant, ces investiga-

teurs pouvaient seuls réaliser leurs projets. Clairement, si le délai moyen actuel d'instruction et de soumission d'un projet interventionnel par le DRCD est de 6 mois à 1 an et demi, l'objectif est que le délai d'instruction et de soumission d'un projet non-interventionnel ne dépasse pas 3 mois.

### *Le Comité de protection des personnes (CPP)*

À la question « les CPP seront-ils débordés par l'analyse supplémentaire des projets non-interventionnels », il y a deux réponses :

– le CCTIRS a vu 481 nouveaux dossiers en 2007. Si l'on considère que la moitié sont des projets de recherche sur données, l'autre moitié est constituée de projets de recherche observationnelle sur l'homme. La « surcharge » de travail serait donc approximativement de 6 projets par an et par CPP. On voit mal dès lors comment cela pourrait surcharger les CPP ;

– il est nécessaire pour les CPP d'appliquer la finalité de la loi Jardé et donc de faire une analyse adaptée aux risques et/ou contraintes ajoutés par la recherche. En pratique, il appartient aux CPP d'inventer et de mettre en place une procédure allégée d'expertise des projets interventionnels à risque négligeable et des projets non-interventionnels. Cette procédure est appliquée depuis des années par les comités d'éthique américains (*Institutional Review Board ou IRB*) ; on comprend mal pourquoi les CPP français ne sauraient le faire. Le comité d'éthique de Vienne vient de rapporter une telle expérience réussie <sup>(5)</sup>. Ce comité voit les projets en petit comité (3 à 4 personnes) et fait valider les attendus de ce dernier par le comité plénier.

**• Néanmoins, on entend ici et là une opposition aveugle envers la loi, dont les arguments sont peu compréhensibles**

### *Argument 1 – La recherche non-interventionnelle n'est pas de la recherche sur l'homme*

En effet, certains restent sur le principe énoncé dans la loi Huriet et qui stipule que seuls les essais relevant de la catégorie « recherche biomédicale » (c'est-à-dire essentiellement les essais portant sur les médicaments) apportent des connaissances médicales <sup>(6)</sup>, et considèrent donc que la recherche non-interventionnelle n'est pas de la recherche. Tous les cliniciens et les chercheurs dont la recherche se base sur des études épidémiologiques observationnelles apprécieront ce point de vue. Pour ne prendre qu'un exemple, cela veut dire que

les études observationnelles qui ont permis de clairement établir un lien proportionnel entre le tabagisme et la probabilité de développer un cancer bronchique, n'ont donc pas permis d'améliorer les connaissances médicales. On conçoit aisément que cet argument n'est pas fondé.

### *Argument 2 – Le CPP n'est pas un comité d'experts*

Cet argument n'est pas récent ; il existe en effet depuis longtemps une opposition entre les tenants du comité tout éthique, du comité tout scientifique, et du comité ni éthique, ni scientifique. Si l'on accepte ce point de vue que le CPP n'est pas un comité d'experts, on se demande alors ce que peut bien faire un CPP. Peut-on faire de l'éthique non basée sur une expertise scientifique ? En fait, cela est un faux débat. Tous ceux qui travaillent réellement dans les CPP savent très bien que le CPP est à la fois éthique et scientifique.

L'un des rôles essentiels du CPP est de ne pas laisser passer un essai qui serait non éthique :

– un tel projet aurait donc un rapport bénéfices/risques & contraintes défavorable ;

– donc l'analyse éthique des membres du CPP sur un projet ne peut être basée que sur une expertise scientifique du rapport bénéfices/risques (expertise interne et/ou externe du CPP).

### *Argument 3 – La nouvelle loi est en opposition avec la directive européenne*

C'est une contre-vérité. La loi Jardé ne touche pas à la réglementation des essais dits de recherche biomédicale (médicaments, dispositifs médicaux et hors produits de santé), réglementation issue de la directive européenne. Mais la nouvelle loi enrichit la directive européenne et la loi française de 2004, en intégrant l'ensemble de la typologie de la recherche sur l'homme. Si la proposition de loi est définitivement votée et si son application est un succès, son exemple pourrait éventuellement servir de base pour la modification de la législation européenne sur la recherche clinique.

### *Argument 4 – Les CPP ne sont pas compétents pour expertiser les projets non-interventionnels*

En quoi les CPP, qui donnent des avis sur des projets de recherche interventionnelle extrêmement compliqués, spécialisés et potentiellement dangereux, ne seraient pas compétents pour donner un avis scientifique et éthique autorisé (basé sur une expertise interne ou externe du CPP) sur des projets observationnels, a priori moins compliqués et sans aucun risque (en dehors du risque très théorique de l'utilisation de données personnelles) ? De toute façon, plusieurs CPP donnent déjà des avis depuis des années sur cette recherche non-interventionnelle. On peut concevoir que le CCTIRS

(5) M. Wolzt, C. Druml, D. Leitner, E.-A. Singer. Protocols in expedited review – tackling the workload of Ethics Committees. *Intensive Care Med* 2009 ; 35 : 613-615.

(6) Les essais, études ou expérimentations organisés et pratiqués sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales... sont désignés ci-après par les termes : recherche biomédicale.

ne désire pas se voir déposséder de cette responsabilité par les CPP, mais qui se plaindra de ne plus avoir à passer à travers l'expertise méthodologique, scientifique et éthique tatillonne du CCTIRS ?

Il appartiendra au promoteur de tels projets de s'assurer, en amont de leur soumission, de leur pertinence scientifique et de leur qualité méthodologique, ce qui facilitera dès lors l'expertise des CPP. C'est d'ores et déjà le cas de la plupart des projets actuellement gérés par le DRCD, puisqu'ils sont expertisés, sélectionnés et financés dans le cadre des différents appels d'offres. Si maintenant, il apparaît essentiel que pour les projets observationnels spécifiquement épidémiologiques, une expertise méthodologique et scientifique soit faite par des épidémiologistes, précisons là encore, celle-ci est déjà faite ou devrait être faite par le financeur ou le promoteur en amont, par exemple l'Institut thématique de santé publique de l'Inserm. Soulignons cependant que les projets épidémiologiques émanent d'équipes de chercheurs généralement très qualifiés, et que la loi prévoit déjà que l'un des membres du CPP doit être qualifié en épidémiologie ou en biostatistiques.

#### *Argument 5 – Les CPP n'ont pas à qualifier la recherche : c'est une (trop) grande responsabilité*

Là encore, d'aucuns (dont certains membres ou présidents de CPP) se plaisent à susciter la controverse. Il appartient, comme aujourd'hui, au promoteur de qualifier la recherche pour laquelle il sollicite un avis, et c'est au CPP que revient la responsabilité de confirmer ou non cette qualification. Si certains membres ou présidents de CPP partagent ce sentiment selon lequel qualifier une recherche est une trop grande responsabilité, il serait opportun qu'ils démissionnent. C'est une responsabilité éthique de base pour un CPP que de savoir, pouvoir et vouloir qualifier une recherche.

#### *Argument 6 – L'élargissement du champ de compétences des CPP risque d'affaiblir le niveau de protection des patients...*

C'est le dernier argument avancé par les opposants à cette loi, lorsque les autres arguments ont échoué. Celui-ci, comme les précédents, est souvent avancé par des personnes extérieures au CPP et/ou n'ayant pas ou plus aucune implication réelle en matière éthique. On se demande en quoi l'ana-

lyse des projets de recherche non-interventionnelle affaiblirait celle des projets de recherche interventionnelle dont la réglementation – rappelons-le –, n'est en rien modifiée par la loi Jardé. Au contraire, on pourrait retourner l'argument et dire que les CPP seront encore plus rigoureux lors de l'analyse de projets de recherche interventionnelle présentant des risques.

### **III. Conclusion**

Trop de procédures et de réglementations appliquées sans discernement à tous les types de recherche clinique ont affaibli l'objectif original de l'encadrement de la recherche qui était de protéger les patients et de s'assurer du respect des principes éthiques de base.

Le problème essentiel est de savoir si l'Europe et les autorités compétentes nationales ainsi que les comités d'éthique sont capables d'ajuster la lourdeur administrative et de l'expertise aux risques et/ou contraintes ajoutés par la recherche. La proposition de loi Jardé, – adoptée en première lecture par l'Assemblée nationale le 22 janvier dernier et actuellement examinée par la Commission des affaires sociales au Sénat – répond très exactement et de façon réfléchie à cette problématique.

Cette proposition de loi est adaptée à la typologie de la recherche clinique institutionnelle et industrielle. Elle enrichit la loi actuelle issue de la directive européenne et dévolue au seul médicament.

Le niveau de protection reste inchangé pour les recherches interventionnelles (ex-recherches biomédicales), notamment celles portant sur les médicaments et les dispositifs médicaux.

Elle constitue une opportunité unique de mettre les CPP – qu'il conviendra de renommer Comités d'éthique – au centre du dispositif. Pour assumer cette responsabilité, les CPP doivent en accepter la finalité et les nouvelles règles et devenir des pôles d'excellence éthique et scientifique.

Tous les intervenants (investigateurs, promoteurs, CPP) se doivent de soutenir cette loi qui, enfin, intègre l'ensemble de la typologie de la recherche clinique sur l'homme, et adapte les pré-requis et l'encadrement en fonction des risques et/ou contraintes.



## La notion de consentement à la recherche dans le cadre des évolutions juridiques actuelles

par Ingrid CALLIES, conseiller pour l'éthique de la recherche clinique, Institut Pasteur, Agence nationale de recherches sur le Sida et les hépatites virales (ANRS)

La proposition de loi relative aux recherches sur la personne, adoptée en première lecture par l'Assemblée nationale en janvier 2009 (la « proposition de loi ») et qui est inscrite à l'ordre du jour du Sénat au mois de juin, crée un cadre unifié pour les recherches en lien avec la personne.

Trois catégories de recherches sur la personne sont ainsi créées. Ces catégories correspondent aux risques plus ou moins importants pour les personnes, et y sont associées en corollaire des règles de protection impliquant des formalités préalables plus ou moins lourdes.

Plus le risque est potentiellement élevé, plus les formalités sont nombreuses. Inversement, et en toute logique, moins le risque est potentiellement élevé, moins les formalités sont nombreuses.

### I. La protection de la personne, fil conducteur de la proposition de loi "recherches sur la personne"

Quelle que soit la catégorie à laquelle la recherche sur la personne appartient, la proposition de loi prévoit des modalités communes en vue d'une meilleure protection des personnes.

Elle prévoit ainsi qu'une information détaillée soit fournie à la personne (article L. 1122-1 du Code de la santé publique tel que proposé). Sur ce point, elle a ainsi élargi les catégories de recherches dans lesquelles l'information devra être délivrée, sans en modifier les items.

La proposition de loi prévoit également un passage systématique devant un comité de protection des personnes (CPP) de tous les protocoles de recherche sur la personne, quelle que soit leur catégorie (article L. 1123-6 du Code de la santé publique tel que proposé). Il s'agit d'un élargissement des catégories pour lesquelles un protocole devra être soumis à un comité d'éthique de la recherche. Actuellement, dans bien des cas, il n'y a même pas de protocole écrit pour certaines recherches.

### II. Du consentement écrit à l'absence d'opposition : des modalités identiques ou renforcées de protection de la personne

#### 1 – Un consentement écrit reste nécessaire pour les recherches interventionnelles

La première catégorie de recherches visée par la proposition de loi concerne les recherches interventionnelles, c'est-à-dire les recherches comportant une intervention non justifiée par la prise en charge médicale habituelle de la personne. Cette catégorie correspond aux actuelles recherches biomédicales au sens de l'article L. 1121-1 du Code de la santé publique (ci-après CSP). La proposition de loi (article L. 1122-1-1 du CSP tel que proposé) pré-



voit l'obtention du consentement libre et éclairé de la personne, recueilli par écrit après délivrance de l'information prévue par la loi.

Cette catégorie correspond également au champ d'application du Protocole additionnel relatif à la recherche biomédicale de la Convention d'Oviedo sur les droits de l'homme et la biomédicale (dite Convention d'Oviedo) (qui « s'applique à l'ensemble des activités de recherche dans le domaine de la santé impliquant une intervention sur l'être humain »).

Le choix opéré par la proposition de loi correspond exactement à celui de la Convention d'Oviedo et de son Protocole additionnel relatif à la recherche biomédicale qui préconise (article 14.1) que la personne « ait donné son consentement éclairé, libre, exprès, spécifique et consigné par écrit ».

#### 2 – Un consentement libre et éclairé remplace la simple information des personnes pour les recherches interventionnelles ne comportant que des risques et des contraintes négligeables et ne portant pas sur des médicaments

La deuxième catégorie de recherches visée par la proposition de loi concerne les recherches interventionnelles ne comportant que des risques et des contraintes négligeables et ne portant pas sur des médicaments. Cette catégorie correspond aux actuelles recherches visant à évaluer les soins courants. La proposition de loi prévoit l'obtention du consentement libre et éclairé de la personne. Le consentement peut ainsi être exprimé par écrit ou par oral.

Il est important de noter que les recherches interventionnelles ne comportent pas nécessairement une atteinte au corps de la personne. Ainsi, des recherches en psychologie utilisant uniquement des questionnaires peuvent – c'est d'ores et déjà le cas dans le droit actuel – constituer des recherches biomédicales aujourd'hui et des recherches interventionnelles demain. C'est également le cas de recherches consistant à faire porter un émetteur. Ce point est souvent mal compris des investigateurs. Par ailleurs, des atteintes très mineures au corps humain pouvaient faire hésiter quant au cadre applicable (réalisation d'écouvillons nasaux ou de prélèvements buccaux par exemple). Des atteintes de ce type au corps ne causant que des risques et des contraintes négligeables, pourront être couvertes par la deuxième catégorie de recherches visée par la proposition de loi. Le régime sera ainsi enfin en cohérence avec le régime applicable actuellement aux prélèvements de sang à visée directe de création de collections, énoncé à l'article L. 1121-8-1 du CSP, qui prévoit la nécessité d'un consentement à la réalisation du prélèvement, sans exigence d'une signature de la personne.

Il est souvent fait référence à l'exigence d'un consentement écrit au sens de « comportant la signature de la personne ». Ce n'est pourtant pas le mode usuel de recueil du consentement dans un contexte de santé. Ainsi, l'article L. 1111-4 du CSP stipule : « *Aucun acte médical ni aucun traitement ne peut être pratiqué sans le consentement libre et éclairé de la personne* ». S'agissant plus particulièrement du don et de l'utilisation des éléments et produits du corps humain, l'article L. 1211-2, alinéa 1 du CSP pose l'exigence que « *le prélèvement d'éléments du corps humain et la collecte de ses produits ne peuvent être pratiqués sans le consentement préalable du donneur* ». Ces dispositions sont des déclinaisons du principe posé par l'article 16-3 du Code civil qui pose l'exigence du recueil du consentement de l'intéressé préalablement à l'atteinte à l'intégrité de son corps. Ce n'est que dans des cas très précis, pour lesquels le législateur estime qu'une protection toute particulière est nécessaire, qu'un consentement recueilli par écrit est exigé (comme c'est le cas à l'article 16-10 du Code civil pour l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne). Dans tous les autres cas, l'écrit est le plus souvent exigé, non par la loi, mais par les institutions pour des questions de preuve. Toujours pour des questions de preuve, et en vue de se protéger en cas de contentieux, les formulaires de consentement se sont considérablement allongés, au détriment le plus souvent de la clarté. Il appartient donc aux institutions d'organiser les modalités de recueil du consentement et de la preuve dudit recueil sans

alourdir pour autant le processus de manière induue, et tout en gardant comme priorité l'information de la personne.

Le Protocole additionnel à la Convention d'Oviedo relatif à la recherche biomédicale préconise pour sa part (article 14.1 précité) que la personne « *ait donné son consentement éclairé, libre, exprès, spécifique et consigné par écrit* ». Il est à noter que la version anglaise utilise le terme *documented* et que le rapport explicatif (point 79) précise : « *Un consentement exprès peut être verbal ou écrit dès l'instant qu'il est documenté* ».

### 3 – L'exigence d'absence d'opposition de la personne, en cohérence avec la loi CNIL, pour les recherches non-interventionnelles

La troisième catégorie de recherches visée par la proposition de loi concerne les recherches non-interventionnelles, c'est-à-dire les recherches dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle. Cette catégorie n'est pas couverte actuellement par le cadre juridique des articles L. 1121-1 et suivants du CSP. Le consentement de la personne n'est pas exigé. La proposition de loi prévoit que la personne, dûment informée, ne doit pas s'être opposée à la recherche. Ce régime serait cohérent avec le régime instauré par la loi dite CNIL relative à l'informatique et aux libertés, ainsi qu'avec les dispositions du Code de la santé publique relatives aux recherches menées sur des échantillons biologiques humains déjà prélevés (article L. 1211-2, alinéa 2).

### III. Des modalités particulières sont prévues dans certains cas

#### 1 – Les recherches à mettre en œuvre dans des situations d'urgence

La proposition de loi ne modifie pas le régime des recherches à mettre en œuvre dans des situations d'urgence (article L. 1122-1-4 du CSP) mais propose de l'étendre à toutes les catégories de recherches sur la personne.

Ainsi, dans ces situations ne permettant pas de recueillir le consentement préalable de la personne, lorsque ce consentement est requis, les membres de sa famille ou la personne de confiance sont sollicités s'ils sont présents. L'intéressé est informé dès que possible et son consentement lui est demandé lorsqu'il est requis.

Ces modalités sont en accord avec les préconisations du Protocole additionnel à la Convention d'Oviedo (article 19).

## 2 – Les recherches à mettre en œuvre sur des mineurs non émancipés

La proposition de loi prévoit la possibilité pour les recherches de la deuxième et de la troisième catégorie que l'autorisation soit donnée par le seul titulaire de l'exercice de l'autorité parentale présent (article L. 1122-2-II du CSP tel que proposé).

Ces modalités sont, là aussi, en accord avec les préconisations du Protocole additionnel à la Convention d'Oviedo (article 15).

## 3 – Les recherches à mettre en œuvre sur des corps de personnes décédées

L'article L. 1121-14 du Code de la santé publique prévoit que pour qu'une recherche biomédicale puisse être effectuée sur une personne décédée, celle-ci doit avoir donné son consentement. Ce consentement peut avoir été exprimé de son vivant ou par le témoignage de sa famille.

La proposition de loi ne modifie pas cet article en profondeur. Elle propose la suppression de l'adjectif « biomédical », sans y substituer les termes « sur la personne ». Ce choix est cohérent avec le fait que les recherches effectuées sur des personnes décédées ne sont pas des recherches sur des personnes mais des recherches sur des corps.

## IV. Les dispositions avec lesquelles les mesures issues de la proposition de loi devront s'articuler sur la question du consentement

### 1 – Les recherches génétiques

Comme indiqué plus haut, l'article 16-10 du Code civil exige un consentement exprès de la personne, recueilli par écrit, préalablement à la réalisation de tout examen des caractéristiques génétiques d'une personne. La personne doit être dûment informée de la nature et de la finalité de l'examen. Le consentement doit mentionner la finalité de l'examen. Il est révocable sans forme et à tout moment. Ce principe est rappelé par l'article L. 1131-1 du Code de la santé publique.

La proposition de loi ne modifie ni le Code civil ni le Code de la santé publique s'agissant de ce

consentement spécifique. Ces dispositions resteront donc applicables tant qu'il n'y aura pas d'autre projet de modification législative sur ce point.

### 2 – Les projets de recherche comportant l'utilisation à une autre fin d'échantillons biologiques humains

La proposition de loi a prévu l'articulation avec les textes relatifs aux déclarations d'activités scientifiques menées sur des échantillons humains (articles L. 1243-3 et L. 1243-4 du CSP).

Il ne faut pas oublier pour autant l'articulation avec les règles relatives à l'information des personnes et à leur absence d'opposition énoncées par l'article L. 1211-2, alinéa 2 du Code de la santé publique, s'agissant de l'utilisation secondaire d'échantillons biologiques humains.

Cet article prévoit que ces échantillons peuvent être utilisés à visée scientifique, notamment si la personne sur laquelle ils ont été prélevés est informée de cette finalité et ne s'y est pas opposée. Deux dérogations sont prévues à cette obligation d'information.

### 3 – Les règles applicables à la collecte, au traitement et à l'utilisation de données personnelles dans le cadre d'un projet de recherche

La proposition de loi ne propose pas de modification relative à la loi Informatique et Libertés. Il nous faudra attendre une loi spécifique qui peut s'avérer nécessaire afin qu'il n'y ait pas d'incohérences à l'égard d'un consentement qui ne serait pas requis pour la recherche en elle-même mais qui le serait pour l'utilisation des données personnelles. Un tel consentement est ainsi exigé lorsque la recherche nécessite « *le recueil de prélèvements biologiques identifiants* » (l'article 56 prévoit que dans ce cas, le consentement exprès des personnes concernées doit être obtenu avant la mise en œuvre du traitement).

S'agissant de la simplification des procédures la CNIL est toutefois libre, sans modification législative, d'adopter de nouvelles méthodologies de référence pour chacune des catégories de recherches sur la personne.



par Élisabeth FRIJA-ORVOËN, présidente CPP Île-de-France 1, présidente de la Conférence nationale des Comités de protection des personnes

## I – Les comités de protection des personnes

Créés dans le cadre de la loi Huriet-Sérusclat de décembre 1988, première loi encadrant en France la recherche biomédicale, les comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB) avaient pour mission de veiller à la protection des personnes qui acceptaient de participer à une recherche biomédicale. Leur avis était consultatif.

Avec l'évolution de la législation, ils ont été remplacés depuis août 2006 par les Comités de protection des personnes (CPP).

Les domaines actuels d'intervention des CPP sont au nombre de 4 : la recherche biomédicale, la recherche sur les soins courants, les collections d'échantillons biologiques et le changement de finalité dans la recherche sur les éléments et produits du corps humain. La nature des avis exprimés par les CPP diffère cependant selon le cadre : ainsi pour la recherche biomédicale et la recherche sur les soins courants, l'avis est de type déclaratif. Un avis favorable est indispensable pour pouvoir commencer la recherche dans ces deux cas. Pour les collections d'échantillons biologiques et le changement de finalité dans la recherche sur les éléments et produits du corps humain, l'avis est de type consultatif.

Il existe actuellement en France 40 CPP agréés par le ministère de la Santé. Ces comités sont constitués de 14 membres titulaires. Les 14 membres constituent deux collèges de 7 membres chacun. La composition des collèges est indiquée dans le document 1 (en annexe, infra, p. \*\*\*). Il est nommé autant de suppléants que de titulaires. Des éléments importants dans la composition des comités : le maintien d'une pluridisciplinarité, la parité entre les collèges, la présence de représentants des associations de malades et usagers du système de santé.

Les membres sont bénévoles. Ils sont soumis à une déclaration de conflits d'intérêts et tenus à la confidentialité sur les documents qui leur sont soumis. Les CPP sont des structures indépendantes dont la compétence est interrégionale.

## II – La recherche biomédicale

### A – La procédure de demande

La recherche biomédicale était déjà encadrée par la loi Huriet-Sérusclat avec la nécessité de demander l'avis d'un CCPPRB. Le demandeur était l'investigateur principal et cette demande s'accompagnait d'une déclaration d'intention auprès de l'autorité compétente AFSSAPS ou direction générale de la santé selon la nature du projet.

Désormais, un projet de recherche ne peut commencer que s'il dispose d'un avis favorable d'un CPP et d'une autorisation de l'autorité compétente,

l'AFSSAPS. Celle-ci est en effet devenue la seule autorité compétente quelque soit le domaine de recherche.

La demande d'avis est faite par le promoteur qui doit s'adresser à un des comités de l'interrégion d'exercice de l'investigateur principal ou de l'investigateur coordonnateur. On dénombre 7 interrégions (cf. document 2, en annexe p. \*\*\*).

Si le dossier est complet, le comité en accuse réception auprès du promoteur et la procédure d'examen peut commencer.

Le contenu du dossier à fournir au comité est défini par des arrêtés. Quelque soit le domaine d'intervention du projet de recherche (médicament, dispositif médical, physiopathologie...), il est obligatoire d'enregistrer le projet auprès de l'AFSSAPS qui lui attribuera un numéro national sauf s'il s'agit d'un médicament. Dans ce dernier cas, le numéro attribué est le numéro Eudract et correspond à une base de données européenne.

Le dossier comporte des éléments administratifs et des éléments scientifiques. Certains sont communs aux comités et à l'autorité compétente comme le courrier de demande, le formulaire de demande, le protocole et son résumé... D'autres sont spécifiques aux comités comme le document additionnel à la demande d'avis, les documents d'information et de consentement, les *curriculum vitae* des investigateurs, les documents justifiant l'adéquation des moyens humains, matériels et techniques au projet de recherche ou l'autorisation de lieu de recherche.

La recherche biomédicale est autorisée dans les lieux de soins. Toute autre structure souhaitant réaliser un protocole de recherche doit demander une autorisation de lieu pour la recherche. Il est important de noter que les centres d'investigation clinique ne sont pas considérés comme des lieux de soins et qu'ils doivent de ce fait disposer d'une autorisation de lieu de recherche.

Si le protocole est accepté en anglais, le résumé du protocole, le document additionnel spécifique au comité ainsi que les documents d'informations pour le patient et le consentement sont obligatoirement en français.

L'ensemble de ces documents va permettre au comité d'émettre son avis dans l'optique de la protection des personnes et du respect de la législation au regard de la recherche.

### B – L'avis du comité

Les bases de l'avis du comité sont clairement définies dans l'article L. 1123-7 du Code de la santé publique (cf. document 3 en annexe p. \*\*\*).

Afin de permettre cette analyse du dossier, deux rapporteurs sont désignés par le président, un dans chaque collège. Ils disposent de l'ensemble du dossier et rédigent un rapport écrit qui sera présenté

et discuté en séance. Si le dossier le nécessite, un avis extérieur peut être demandé à un expert. Celui-ci enverra un rapport mais ne participera pas à la délibération sur le dossier. La situation des spécialistes est différente. En effet, la loi prévoit que la présence, soit d'un pédiatre en cas de recherche sur des mineurs, soit d'une personne qualifiée au regard la spécificité de la maladie et de la population concernée en cas de recherches incluant des majeurs incapables de donner leur consentement, est obligatoire. Le spécialiste peut être membre du comité ou extérieur à celui-ci. Même s'il est extérieur au comité, il participe à la délibération pour le dossier concerné.

L'ensemble des membres du comité dispose pour la discussion du dossier, du résumé du protocole, du document additionnel, du document d'information du patient et du formulaire de consentement. Tout membre qui le souhaite peut demander à consulter le dossier dans son intégralité.

La décision doit être collégiale et le président doit veiller à ce que chacun puisse s'exprimer. Il doit aussi veiller à ce qu'un membre qui pourrait se trouver en situation de conflits d'intérêt ne participe pas à la discussion du dossier concerné.

Le promoteur peut demander à être reçu seul ou accompagné de l'investigateur, par le comité. C'est au président de choisir entre la réception par le comité plénier ou par le bureau. C'est aussi à lui de proposer un contact promoteur-rapporteur si cela peut aider à l'analyse du dossier et/ou de proposer de recevoir un promoteur qui n'en aurait pas fait la demande en séance plénière.

Le délai de réponse du comité est de 35 jours après qu'il ait accusé réception du dossier.

Les avis sont soit favorable d'emblée, soit plus souvent soumis à la réponse à la réception d'informations complémentaires et/ou de modifications souhaitées dans le protocole. Dans ce cas, le délai de réponse est porté à 60 jours avec un arrêt du décompte des jours entre l'envoi de la demande au promoteur et la réception des réponses par le comité.

L'avis peut aussi être défavorable. Les motifs de la décision doivent être exprimés dans l'avis et le promoteur dispose de 15 jours pour faire appel de cette décision auprès du ministre de la Santé. Un autre comité sera alors désigné, dans une autre interrégion, pour un deuxième examen du dossier. Le comité qui émet un avis défavorable le transmet à l'ensemble des comités.

Tous les avis sont transmis à l'autorité compétente par les comités.

Dans le suivi du protocole de recherche, le comité est à nouveau sollicité pour donner un avis en cas de modification substantielle du protocole. Si le

comité émet un avis défavorable pour l'amendement, il n'est pas possible de faire appel de cette décision

### III – La recherche sur les soins courants

Seuls les comités sont concernés pour ce type de recherche. La recherche sur les médicaments est exclue de ce cadre.

Ces protocoles de recherche concernent des patients dont les modalités de prise en charge répondent aux règles habituelles de prise en charge de la pathologie mais pour lesquels des modalités particulières de surveillance sont ajoutées. Les risques et les contraintes supplémentaires doivent être négligeables. Le contenu du dossier à envoyer au comité est défini par arrêté. La demande est faite par la personne, physique ou morale, qui prend l'initiative de l'étude et en surveillera le déroulement et le financement. C'est à lui que revient l'obligation d'apporter les arguments qui permettront de classer la recherche comme relevant des soins courants. En cas d'utilisation de produits de santé, le comité s'assure auprès de l'AFSSAPS qu'ils sont bien utilisés dans leur indication normale. De la même façon que pour la recherche biomédicale, l'avis favorable est indispensable pour commencer la recherche et une procédure d'appel est possible en cas d'avis défavorable.

Le comité peut requalifier la recherche.

La procédure donc ressemble à celle de la recherche biomédicale mais en plus léger : demande auprès d'un seul organisme, le CPP, pas d'assurance spécifique, pas de promoteur.

### IV – Les collections d'échantillons biologiques, le changement de finalité dans l'utilisation des éléments et produits du corps humain

L'avis des comités est sollicité en cas de constitution d'échantillons biologiques aussi bien pour les activités de conservation des échantillons que pour les constitutions de collections.

Les comités doivent se prononcer sur l'information donnée aux sujets concernés, le recueil du consentement ou de la non-opposition, la pertinence éthique et scientifique du projet associé à la collection.

Il existe deux cas de figure possibles :

– si la collection est constituée dans le cadre d'une recherche biomédicale, l'avis pour la recherche inclut l'avis pour la collection. À la fin de la recherche, soit les échantillons sont détruits soit ils sont conservés pour d'autres études. Ceci doit être précisé par le protocole et les patients informés de cette conservation, de son objet, du lieu de stockage et de la durée de celui-ci. Si les travaux envisagés avec les échantillons portent sur d'autres activités de recherche que celles pour lesquels les

patients ont été sollicités, ceci constitue un changement de finalité dans la recherche. Les patients doivent en être informés et un avis doit être demandé au CPP ;

– si la collection est constituée sans projet de recherche biomédicale, un avis spécifique est demandé au comité, même si la collection est couplée à une recherche en soins courants. Il arrive aussi qu'une collection soit couplée à une étude observationnelle. Si les comités n'ont pas à se prononcer sur l'étude observationnelle (ou non interventionnelle) dans l'état actuel de leurs missions, ils doivent émettre un avis pour la collection (et veront de ce fait le projet observationnel qui y est couplé).

La demande est faite conjointement au ministère de la Recherche et auprès du comité de l'interrégion d'exercice du demandeur. Le délai de réponse pour le comité est de 35 jours, avis transmis au ministère de la Recherche. L'absence de réponse dans les délais vaut avis favorable.

Dans cette activité encore récente pour les comités, les procédures actuelles ne sont pas toujours adaptées aux missions des comités. Il arrive en effet des demandes d'avis pour des collections déjà constituées pour lesquelles les conditions de recueil des échantillons, le niveau d'information reçu par les patients, les projets scientifiques justifiant la collection ne sont pas claires dans les dossiers soumis aux comités.

L'évolution législative telle qu'elle est proposée par le projet de loi en cours de discussion devrait aboutir à mieux cerner l'activité des comités par rapport aux collections d'échantillons biologiques et leur permettre de remplir leur mission de protection des personnes. Compte tenu de l'expertise acquise par les CPP au fil des années, il y a une légitimité à leur demander d'encadrer par un avis l'ensemble des recherches y compris les recherches dites non interventionnelles.

## ANNEXES

### Document 1 : Composition des comités

#### • Premier collègue :

– quatre personnes ayant une qualification et une expérience approfondie en recherche biomédicale dont au moins deux médecins et une personne qualifiée en raison de sa compétence en matière de biostatistique ou d'épidémiologie ;

- un médecin généraliste ;
- un pharmacien hospitalier ;
- un infirmier.

#### • Deuxième collègue :

– une personne qualifiée à l'égard des questions d'éthique ;

- un psychologue ;
- un travailleur social ;
- deux personnes qualifiées en matière juridique ;
- deux représentants des associations agréées de malades et d'usagers du système de santé.

### Document 2 : Répartition des comités dans les 7 interrégions

Nord-Ouest : 4 comités

Ouest : 6 comités

Sud-Ouest et Antilles, Guyane, Réunion : 4 comités

Sud-Méditerranée : 5 comités

Sud-Est : 6 comités

Est : 4 comités

Île-de-France : 11 comités

### Document 3 : article L. 1123-7 du Code de la santé publique

« Le comité rend son avis sur les conditions de validité de la recherche, notamment au regard de :

- la protection des personnes, notamment la protection des participants ;
- l'adéquation, l'exhaustivité et l'intelligibilité des informations écrites à fournir ainsi que la procédure à suivre pour obtenir le consentement éclairé, et la justification de la recherche sur des personnes incapables de donner leur consentement éclairé ;
- la nécessité éventuelle d'un délai de réflexion ;
- la nécessité éventuelle de prévoir, dans le protocole, une interdiction de participer simultanément à une autre recherche ou une période d'exclusion ;
- la pertinence de la recherche, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéficiaires et des risques attendus et le bien-fondé des conclusions ;
- l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre ;
- la qualification du ou des investigateurs ;
- les montants et les modalités d'indemnisation des participants ;
- les modalités de recrutement des participants.

Dans le protocole de recherche soumis à l'avis du comité de protection des personnes et à l'autorisation de l'autorité compétente, le promoteur indique, de manière motivée, si la constitution d'un comité de surveillance indépendant est ou non prévue.

Le comité s'assure, avant de rendre son avis, que les conditions de l'article L. 1121-13 sont satisfaites. L'autorité compétente est informée des modifications apportées au protocole de recherche introduites à la demande du comité de protection des personnes.

*Outre les missions qui leur sont confiées, en matière de recherches biomédicales, à l'alinéa précédent, les comités sont également sollicités en cas de constitution d'une collection d'échantillons biologiques dans les conditions prévues à l'article L. 1243-3 et, en cas d'utilisation d'éléments et de produits du corps humain à des fins scientifiques relevant d'un changement substantiel de finalité par rapport au consentement initialement donné, dans les conditions prévues à l'article L. 1211-2.*

*Le comité se prononce par avis motivé dans un délai fixé par voie réglementaire.*

*En cas de faute du comité dans l'exercice de sa mission, la responsabilité de l'État est engagée ».*

---

## Rôle de l'Afssaps en tant qu'autorité compétente pour les autorisations et le suivi des recherches biomédicales en France

par Philippe LECHAT, directeur de l'Évaluation des médicaments et des produits biologiques, Afssaps

Les essais cliniques sont plus que jamais un enjeu majeur. Il s'agit d'un domaine très sensible à toute évolution, qu'il s'agisse du développement de nouveaux types de médicaments, de l'intensification des recherches sur des tranches d'âge particulières de la population en réponse à des préoccupations de santé publique, ou encore de mondialisation des essais présentés dans les demandes d'autorisation de mise sur le marché.

L'Afssaps est l'autorité compétente sur les essais cliniques, en charge de l'évaluation des essais, de leur inspection, du contrôle et de l'information sur ces essais.

### Les enjeux nationaux et internationaux

L'Afssaps doit conserver son ancrage national dans de nombreuses activités et responsabilités en santé publique mais elle doit également consolider sa position européenne, notamment en matière d'innovation thérapeutique. En 2008, cela s'est traduit par la mise en place d'une procédure européenne de coordination de l'évaluation des essais de médicaments, sous présidence française. De même, dans le domaine des dispositifs médicaux, la France a piloté un groupe d'évaluation clinique européen. Dans le domaine de l'inspection, l'agence poursuit une forte activité d'harmonisation des pratiques notamment dans la conduite des essais de bioéquivalence, avec une participation active dans l'élaboration de deux guides européens.

La mondialisation des essais cliniques rend plus complexe la maîtrise de la qualité et des données cliniques transmises aux autorités dans les dossiers de demandes d'autorisation de mise sur le marché. Ces autorités, dont l'Afssaps, doivent adapter leurs modes opératoires, en travaillant conjointement avec les homologues des autres pays.

Dans ce contexte européen et international où l'émulation scientifique et la diffusion des essais cliniques s'intensifient, la France garde un niveau d'activité comparable à celui de 2007 pour les essais de médicaments. Le nombre d'essais de dispositifs médicaux a quant à lui augmenté de plus de 30 %. L'attractivité du territoire français repose d'abord sur la présence de nombreuses structures de soins de qualité et d'activités thérapeutiques de pointes. Mais l'Afssaps y contribue par une maîtrise des délais d'autorisations qui se situent largement au dessous du délai maximum fixé par les textes européens et par une interaction satisfaisante avec les comités de protection des personnes. D'autres facteurs concourent à l'attractivité de la France tels que la capacité de l'agence de peser avec ses experts externes sur l'élaboration des guidelines sensibles (exemple du document sur les phases I première administration à l'homme) ainsi que des domaines d'excellence identifiés (phases précoces, cancérologie...).



### L'évaluation des essais cliniques

Préalablement à leur mise en place, l'Afssaps évalue les recherches biomédicales portant sur les produits de santé réalisés en France. Quel que soit le produit de santé, elle s'appuie sur sa propre expertise mais fait également appel à des experts externes dans le cadre de groupes d'expert compétent en matière de recherche biomédicale.

Son évaluation porte sur la sécurité et la qualité des produits utilisés au cours de l'essai clinique, ainsi que la sécurité des personnes vis-à-vis des actes pratiqués et des méthodes utilisées. Cette activité recouvre la demande d'autorisation initiale de l'essai et des modifications substantielles. L'Afssaps évalue également les effets indésirables graves et inattendus survenant au cours des essais cliniques ainsi que les faits nouveaux, cliniques ou non cliniques, susceptibles de porter atteinte à la sécurité des personnes se prêtant à la recherche. Enfin, elle examine les rapports annuels de sécurité.

Depuis le 1<sup>er</sup> juin 2008, elle est également compétente en matière de recherches biomédicales ne portant pas sur des produits de santé, compétence dévolue jusqu'alors au ministre chargé de la santé. L'Afssaps est donc désormais la seule autorité compétente en matière de recherches biomédicales. Dans tous les cas, ces recherches doivent également, pour pouvoir débuter, disposer de l'avis favorable des comités de protection des personnes au titre des questions relevant de leur compétence.

En outre, cette évaluation nationale s'inscrit dans un contexte européen, notamment parce que les

éléments relatifs aux essais sont répertoriés dans deux bases de données européennes sur les essais cliniques et sur les données de vigilance.

– *Les essais cliniques portant sur les médicaments*

1.000 demandes d'autorisation d'essais cliniques ont été déposées en 2008. 25 % d'entre eux étaient des essais de phase 1, 27 % de phase 2, 37 % de phase 3 et 10 % de phase 4. 74 % des recherches sont promues par l'industrie pharmaceutique, il est néanmoins à noter que le premier promoteur est en 2008 un promoteur public (AP-HP). Enfin, le délai moyen d'autorisation est de 42 jours, sachant que le délai réglementaire est de 60 jours et qu'aucun essai n'a fait l'objet d'une autorisation tacite depuis la mise en œuvre de la directive de 2006.

Dans le cadre de l'accompagnement des promoteurs d'essais de médicaments, l'Afssaps a publié en 2008 un document qui vient compléter l'avis aux promoteurs d'essais cliniques de médicaments publié en 2006. Cette fiche technique apporte des exemples de modifications substantielles et non substantielles du protocole des essais pour l'Afssaps.

– *Les essais cliniques portant sur des produits biologiques*

Les essais cliniques portant sur les produits biologiques regroupent les essais sur des produits de thérapie cellulaire, sur les produits de thérapie génique et sur les tissus. En 2008, l'Afssaps a reçu 27 demandes d'autorisation pour des essais sur des produits de thérapie cellulaire, 7 sur des essais en thérapie génique et 2 demandes d'autorisation d'essais cliniques sur les tissus.

Concernant la thérapie cellulaire, 59 % sont des essais de phase I/II et 41 % de phase III ; 63 % des essais sont des essais « institutionnels ». Concernant la thérapie génique la répartition est de l'ordre de 71,5 % de phase I/II contre 28,5 % de phase III ; 71 % sont des demandes déposées en thérapie génique par des promoteurs industriels.

Hormis la thérapie cellulaire et la thérapie génique, les demandes d'autorisation d'essais cliniques de produits biologiques se développent sur des champs nouveaux : tissus humains, gamètes, greffes multi-tissus et greffes d'organes. Les essais cliniques déposés dans ce domaine sont peu nombreux mais très novateurs et nécessitent une évaluation complexe et adaptée.

– *Les essais cliniques portant sur des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro*

301 demandes d'autorisation d'essais cliniques ont été déposées en 2008, la plupart promues par la recherche académique (52,5 %). Le délai moyen d'autorisation par l'Afssaps est de 28 jours pour les dispositifs médicaux ayant un potentiel de risque plus élevé pour la santé (dispositif médical de type DMIIB, DM III, DMIA et DMDIV) pour lesquels le délai maximum d'instruction est de 60 jours, et de

14 jours pour les autres dispositifs médicaux (le délai réglementaire maximum d'instruction est de 30 jours).

– *Les essais cliniques portant sur des produits cosmétiques*

En 2008, 17 demandes d'autorisations d'essais cliniques sur des produits cosmétiques ont été déposées auprès de l'agence. Le délai moyen d'évaluation a été de 32 jours, sachant que le délai réglementaire est de 60 jours. Ces demandes ont été dans la quasi-totalité déposées par des industriels (94 %). Enfin, aucune suspicion d'effet indésirable grave, imputable aux produits étudiés dans le cadre de ces recherches biomédicales, n'a été déclarée.

L'Afssaps se prononce d'une part sur la sécurité et la qualité des produits utilisés au cours des essais cliniques au travers de l'évaluation de leur composition et de leur qualité microbiologique (propreté et absence de risques de contamination microbienne), conformément à l'utilisation décrite dans le protocole, et d'autre part sur la sécurité des sujets vis-à-vis de la méthodologie mise en œuvre et des actes pratiqués.

– *Les essais cliniques hors produits de santé*

L'Afssaps a reçu depuis le 1<sup>er</sup> juin 2008, 333 demandes d'autorisation, sachant que pour 36 d'entre eux, une requalification en essai de médicament (9 dossiers) ou en essai de dispositif médical (27 dossiers) a été formulée par l'Afssaps. Le délai moyen d'octroi de l'autorisation est de 14 jours.

Il s'agit d'essais interventionnels de physiologie ou de physiopathologie, de stratégies thérapeutiques et préventives, de stratégies diagnostiques, d'essais interventionnels portant sur des produits à visée nutritionnelle, et d'essais menés en génétiques ou dans les sciences du comportement.

### L'inspection des essais cliniques

L'inspection des essais cliniques vise d'une part à s'assurer, sur site, que les mesures de protection des personnes qui participent aux essais sont mises en place conformément à la réglementation. Ces inspections permettent d'autre part de vérifier que les données générées au cours des essais sont authentiques et crédibles.

Deux programmes d'inspection coexistent. L'un est dédié au contrôle du respect des dispositions législatives et réglementaires des essais se déroulant en France, qui a pour objectif principal la protection des personnes. Ces inspections portent sur les systèmes mis en œuvre par les opérateurs d'essais et sur les données. Le deuxième programme, qui porte exclusivement sur les médicaments, consiste en la vérification de la qualité de réalisation des essais présentés dans les dossiers de demande d'autorisation de médicaments. Les inspections s'effectuent pour ce programme sur des essais cliniques soit conduits en France, soit à l'étranger, en fonction des résultats présentés dans les dossiers de demande d'autorisation.

Dans ce deuxième programme, des inspections spécifiques concernent les essais cliniques de bioéquivalence soutenant les demandes d'autorisation des médicaments génériques, la plupart de ces essais étant réalisés en dehors de l'Union européenne, et pour un pourcentage important dans les pays en voie de développement.

43 inspections ont été conduites en 2008, dont 25 en France et 18 en dehors de l'Union européenne. 7 inspections ont été conduites dans le cadre de suspicion de déviations majeures et répétées aux bonnes pratiques cliniques (BPC) et/ou de suspicion de fraude et à ce jour 2 dossiers sont en cours de transmission au Tribunal de grande instance.

Au stade de l'évaluation pour l'AMM, il est noté une augmentation nette des essais conduits dans les pays émergents, notamment en Asie du Sud Est et en Amérique latine, dans lesquels les systèmes de surveillance locaux sont parfois insuffisants et les relations de travail avec l'Europe non établies ce qui justifie les démarches engagées récemment pour intensifier à la fois la coopération internationale entre agences et la coopération bilatérale avec les agences locales. Ces essais doivent faire l'objet d'un examen particulier ; les inspections des essais de bioéquivalence conduites dans les pays en voie de développement montrent notamment qu'il est nécessaire de maintenir un contrôle renforcé du fait de l'émergence régulière de nouveaux acteurs dont le niveau de qualité est incertain.

### La transparence sur les essais cliniques : le Répertoire des essais autorisés

L'Afssaps va mettre à disposition sur son site Internet un Répertoire des essais cliniques de médicaments autorisés en France. Ainsi, tout essai ayant fait l'objet d'une demande d'autorisation déposée auprès de l'agence à partir du 22 mai 2009, (c'est-à-dire quatre mois après la date de parution du décret précisant les modalités de mise en œuvre de ce répertoire), sera inscrit au répertoire.

Ce répertoire a pour objectif d'informer le public, notamment les patients, les associations de patients et les professionnels de santé (médecins traitants et chercheurs) de tout essai clinique mené en France, hormis les essais cliniques de première administration à l'homme et de toute étude de concept et de pharmacocinétique menés chez le volontaire sain adulte.

Les essais cliniques répertoriés sont ceux portant sur les médicaments et autorisés par l'Afssaps et disposant d'un avis favorable du comité de protection des personnes concerné. Ce répertoire comportera notamment un descriptif de l'essai clinique (notamment le titre de l'essai, le nom du promoteur, le nom des médicaments expérimentaux, les principaux critères d'inclusion) ainsi que son état d'avancement et, à l'issue de la recherche, le résumé des résultats de l'essai clinique tel que transmis par les promoteurs à l'Afssaps.

Les fonctionnalités de ce répertoire permettent de faire des recherches par thème(s) (maladie, traitement, promoteur) ou d'avoir accès à la liste complète des essais cliniques répertoriés.

Ce répertoire sera régulièrement actualisé. Afin d'être tenu informé des mises à jour, il sera possible de s'inscrire à la liste de diffusion de l'Afssaps. Par ailleurs, toute information complémentaire pourra être sollicitée auprès du contact du promoteur mentionné pour chacun des essais diffusés.

### L'engagement européen de l'Afssaps

En 2008, l'Afssaps a présidé le Clinical trial facilitation group (CTFG), groupe opérationnel du réseau européen des chefs d'agence, avec pour objectif principal d'harmoniser les décisions des États membres concernés sur un même essai par la mise en place de modalités d'une coordination et d'une harmonisation de l'évaluation des autorisations d'essais cliniques de médicaments multi-états (60 % des essais en Europe). Dans ce contexte, le CTFG a proposé en 2008 la mise en place d'une phase pilote d'évaluation coordonnée de certains types d'essais (voluntary harmonized procedure, VHP).

Sous l'égide du CTFG et de la Présidence française, courant 2008 et 2009, plusieurs réunions ont été organisées par l'Afssaps regroupant les évaluateurs de tous les états membres compétents. Ces réunions ont porté sur l'évaluation pré-clinique, la qualité pharmaceutique, les phases précoces et enfin les thérapies innovantes.

Par ailleurs, l'Afssaps est aussi impliquée dans un autre groupe européen sur les médicaments de thérapies innovantes (*Committee for Advanced Therapy* ou *CAT*). Ce comité, qui vient d'être mis en place, est composé d'un panel multidisciplinaire d'experts scientifiques issus de l'ensemble des États membres ainsi que de représentants des associations de patients et des professionnels de santé cliniciens concernés. Ce comité sera désormais en charge de l'évaluation de la qualité, de l'efficacité et de la sécurité des demandes d'autorisation de mise sur le marché des médicaments de thérapie innovante. Son avis sera transmis au CHMP (Comité des médicaments humains) pour approbation finale. Il est également en charge du suivi du bon déroulement du développement de ces produits, sur les aspects liés à leur qualité et leur sécurité.

De plus, l'Afssaps poursuit sa participation à la mise en place des textes d'harmonisation de la directive des essais cliniques, dans le cadre du groupe européen d'élaboration des guides d'application de la directive européenne. Le dernier guide européen publié, portant sur la définition du médicament expérimental, a été coordonné par l'Afssaps.

Le groupe de travail des inspecteurs européens (*Good Clinical Practice Inspectors Working Group* ou *GC PIWG*), qui regroupe les représentants des inspecteurs européens est hébergé et, pour les demandes d'autorisation en procédure européenne centralisée, coordonné par l'EMA. Ce groupe a

pour objectifs l'harmonisation des méthodes de travail des inspecteurs, l'élaboration de guides d'interprétation des bonnes pratiques cliniques et l'échange d'information notamment sur les centres de recherche et les inspections planifiées, en cours et terminées.

Le groupe de travail des inspecteurs européens a publié la quasi-totalité de ses procédures d'inspection, sur le site Internet de l'EMA et de la Commission Européenne. Un document sur les attentes des inspecteurs sur les systèmes informatisés utilisés dans les essais cliniques est en cours de finalisation ; ce document a en effet mis en consultation publique en 2008 et les retours des inspecteurs sont en cours.

Pour les essais de bioéquivalence qui documentent l'équivalence des médicaments génériques, l'inspection de l'Afssaps pilote ou participe de façon active à cinq guides ou documents : l'un présente les exigences générales sur les spécificités de ces essais, le deuxième porte sur les médicaments expérimentaux, une procédure traite de la coordination entre évaluateurs et inspecteurs. Deux guides majeurs sont en cours, soit de révision (*Guideline on the Investigation of Bioequivalence, including Biowaivers* (CHMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1)), soit d'élaboration (*Guideline on validation of Bioanalytical methods*).

En 2008, 50 inspections ont été demandées par l'Agence européenne, dont 13 pour répondre à une question précise de l'évaluation (sur l'efficacité, la tolérance ou la protection des personnes participant aux essais). La plupart des inspections ont été conduites chez des investigateurs. Si 40 % des inspections sont conduites en Europe, 40 % également se déroulent désormais dans les pays de l'Asie du Sud Est ou de l'Amérique latine. La France a participé à 12 de ces inspections.

Le CTFG et le GCP IWG ont de nombreuses relations avec les autres groupes de travail européens tel que le CHMP pour les procédures centralisées, le CMDh pour les autres procédures européennes d'enregistrement (procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées), avec notamment la mise en place d'un sous groupe évaluation-inspection, le groupe BPF (bonnes pratiques de fabrication), le PedCo (médicaments pédiatriques), les groupes de travail sur les Thérapies innovantes. Par ailleurs le CTFG et le GCP IWG ont à l'initiative de l'Afssaps sous présidence française, mis en place récemment des réunions conjointes régulières.

### Ouverture et perspectives

– *Échanges d'information et coopération entre autorités dans le domaine des essais cliniques*

Si les essais cliniques se déroulaient principalement jusqu'à ces dernières années en Europe et en Amérique du Nord, on assiste depuis quelques années à une augmentation nette des essais dans les pays émergents, notamment en Asie du Sud Est et en Amérique latine. Cette mondialisation a

conduit l'Afssaps à mettre en place plusieurs plans d'actions qui concourent à accroître l'échange d'information entre autorités. En effet, l'établissement de relations de travail entre autorités de contrôle des producteurs de données d'essais est devenu une nécessité, et l'Afssaps a établi ou est en cours d'établissement de relations bilatérales avec certaines autorités (États-Unis d'Amérique, Chine, Brésil et Inde plus récemment), ou multilatérales par le biais d'organisations internationales telles l'OMS ou la commission européenne.

L'Afssaps a été dans ce contexte, dès 2006, l'un des principaux acteurs prônant l'ouverture à des pays tiers et à des organisations internationales, de certaines manifestations du groupe de travail des inspecteurs européens compétents en matière de bonnes pratiques cliniques. Ainsi des représentants de l'OMS, de la FDA, du Brésil, de l'Argentine, de l'Afrique du Sud, et du Ghana ont participé à cette manifestation en 2008. Ces relations s'intensifieront dans le futur.

De la même manière, dans le domaine des essais de bioéquivalence, l'Afssaps a organisé en juin 2008 deux sessions de formations à l'inspection des essais de bioéquivalence, auxquelles ont participé, à côté des inspecteurs et des évaluateurs européens, des représentants des autorités du Brésil, du Mexique, de la Nouvelle-Zélande et de Singapour. La France renouvellera cette formation en 2009 sous un format différent, à Singapour et en collaboration avec l'agence nationale de ce pays, en vue de permettre la formation d'un nombre important d'inspecteurs et d'évaluateurs d'Asie du Sud Est.

Devant le nombre grandissant d'essais réalisés hors Union européenne et notamment dans des pays en voie de développement, l'agence européenne a établi en fin d'année 2008 un plan stratégique sur les conditions d'acceptation des données d'essais de pays en voie de développement. L'Afssaps est rapporteur de deux groupes de travail de ce plan stratégique : le premier porte sur les conseils et recommandations aux promoteurs désirant développer des médicaments dans les pays tiers, le deuxième a pour objectif la mise en place d'actions de coopération avec des pays tiers à l'Union européenne en vue d'établir un système de confiance vis-à-vis des essais conduits dans ces pays.

– *Projet de modification de la loi relative aux recherches biomédicales en France*

Ce projet introduit la notion de recherche sur la personne et en fait une priorité nationale. Il couvre toutes les recherches interventionnelles et non interventionnelles et classe les recherches en trois catégories, la recherche interventionnelle, recherche interventionnelle à risques et contraintes négligeables et la recherche non interventionnelle.

Ce texte qui prévoit un cadre législatif et des procédures adaptées au risque, a déjà été examiné par l'assemblée nationale et doit faire l'objet d'une lecture au sénat.



par Camille KOUCHNER, maître de conférences, membre de l'Institut Droit et Santé, Université Paris Descartes

## INTRODUCTION

La proposition de loi votée le 22 janvier 2009 par l'Assemblée nationale envisage de fonder un corps de règles communes aux recherches sur la personne. Elle vise les recherches interventionnelles à « haut risque », les recherches à risque négligeable ainsi que les recherches non interventionnelles susceptibles toutefois d'engendrer des préjudices moraux pouvant mener à des actions en responsabilité (1). Ce texte introduit la notion de personne responsable de la recherche pour désigner le promoteur. À l'instar de Stéphane Brissy, on insistera sur le fait qu'une telle désignation « précise d'emblée l'imputation des responsabilités si la recherche cause un dommage à l'un des participants » (2). Dans ce contexte, il convient de tenter de mesurer l'évolution relative à la responsabilité du promoteur et de l'investigateur. Le texte de la loi ne se prononce que ponctuellement sur les règles de responsabilité. Dès lors, quelques questions se posent : quel sera l'impact du passage de la notion de recherches biomédicales à celle de recherches sur la personne (3) ? L'évolution législative vers une unification du régime des recherches sur la personne devrait-elle conduire à modifier les règles de la responsabilité civile et pénale ?

L'importance de ces questions conduit à mettre délibérément de côté les aspects relatifs à la responsabilité des personnes morales de droit public, actrices de la recherche biomédicale en ce qu'elles autorisent ou refusent la mise en œuvre et le déroulement des recherches (4). On notera simplement que la loi prévoit qu'en cas de faute du Comité de protection des personnes dans l'exercice de sa mission en matière de recherches biomédicales, la responsabilité de l'État est engagée (5).

(1) « L'article L. 1121-10 du Code de la santé publique relatif à l'indemnisation des conséquences dommageables de la recherche biomédicale ne distingue pas selon que ces conséquences sont corporelles ou non », S. Brissy, *Vers une extension de la notion de recherche biomédicale ?*, Gaz. Pal. du 30 décembre 2008, n° 3, p. 34.

(2) S. Brissy, *Commentaire de la proposition de la loi relative aux recherches sur la personne adoptée en première lecture par l'Assemblée nationale le 22 janvier 2009*, Gaz. Pal., Rec. 2009, n° 1.

(3) À ce sujet, v. S. Brissy, *Vers une extension de la notion de recherche biomédicale ?*, Gaz. Pal. du 30 décembre 2008, n° 3, p. 34.

(4) V. articles L. 1123-8, R. 1124-16, R. 5139, R. 5111-2 et R. 5142-12 du Code de la santé publique. En plus de la sanction par l'autorité publique consistant en une suspension ou une interdiction de la recherche en cas de non respect de la réglementation sur les recherches biomédicales, un contentieux peut être soulevé devant les juridictions administratives. Ainsi le choix d'interdire une expérimentation sans raison valable peut-il faire l'objet d'un recours pour excès de pouvoir contre le directeur de l'établissement ou l'autorité de tutelle qui y aura procédé. De plus, en cas de faute, le juge administratif sanctionnera l'établissement public de santé ou tout autre organisme public de recherche agissant en tant que promoteur.

(5) V. article L. 1123-7, dernier alinéa du Code de la santé publique. La responsabilité des CPP peut être engagée sur deux fondements. D'abord, en cas de perte de documents. Et ensuite, lorsque le promoteur entend mettre en cause les avis rendus, défavorables ou tardifs. En dehors ces hypothèses, les avis consultatifs rendus par une autorité publique sont juridiquement inattaquables : ainsi en est-il des avis de la Commission de transparence qui sont des préalables aux décisions ministérielles pour la baisse de prix des médicaments (Cons. d'État, 16 février 2001, nos 217340 et s., n° 216635, Laboratoires Servier et Laboratoires Solvay



Sera donc envisagée dans un premier temps la question de la responsabilité civile des auteurs de la recherche (I). Puis, dans un deuxième temps, nous tenterons de rendre compte des régimes de leur responsabilité disciplinaire et pénale (II).

## I. RESPONSABILITÉ CIVILE EN MATIÈRE DE RECHERCHES SUR LA PERSONNE

Par un arrêt célèbre du 18 juin 1835, la Cour de cassation a retenu le caractère délictuel de la responsabilité du médecin (6). « *Tout fait quelconque de l'homme, qui cause à autrui un dommage, oblige celui par la faute duquel il est arrivé à le réparer* » (7). En cela, la responsabilité du médecin pouvait être engagée dans les conditions communes du droit de la responsabilité civile. Puis, en 1936, les juges, admettant qu'un contrat se formait entre le médecin et son patient, ont conféré une nature contractuelle à la responsabilité des médecins (8). Ce changement de perspective eut une conséquence immédiate et restrictive : dans cette hypothèse, seule la violation d'une obligation née du contrat pouvait conduire à la mise en œuvre de la responsabilité du médecin. Ces deux régimes ont ensuite coexisté avec plus ou moins de succès. C'est dans ce contexte que le législateur est intervenu le 4 mars 2002 (9). L'article L. 1142-1, I du Code de la

Pharma ; 23 février 2001, n° 222197, Chiesi). V. aussi l'article 90 de la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 (JO du 11 août, p. 14277) relative à la politique de santé publique.

(6) Cass. Req., 18 juin 1835, S. 1835, 1, n° 26, p. 401 et s. ; D. 1835, 1, p. 300, concl. Dupin.

(7) Article 1382 du Code civil.

(8) Cass. civ., 20 mai 1936, DP 1936, 1, p. 88, concl. Matter.

(9) Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé.

santé publique retient désormais un principe d'unité de la responsabilité pour faute en matière sanitaire <sup>(10)</sup>. Dès lors, il importe peu que la nature de la faute soit contractuelle ou délictuelle. Elle peut être civile ou administrative, le législateur ne retenant plus de distinction selon que l'auteur est un professionnel ou un établissement public ou privé <sup>(11)</sup>.

Cependant, à l'instar des cas relatifs aux produits de santé et aux infections nosocomiales, l'article L. 1142-3 du Code de la santé publique prévoit un régime dérogatoire en matière de recherche biomédicale <sup>(12)</sup>. Le régime juridique actuel est le résultat d'un renouvellement de la prise en considération de la notion de risque par le législateur de 2004 (A), prise en considération qu'il convient d'explicitier afin de mieux prendre la mesure du mouvement d'unification des recherches opéré par la proposition de loi (B).

### A – L'évolution législative

Sous le règne de la loi Huriet du 20 décembre 1988 <sup>(13)</sup>, avant que la France ne transpose la directive du 4 avril 2001 <sup>(14)</sup>, la responsabilité du promoteur variait en fonction du type de recherche initiée. Tout dépendait du fait que cette dernière présente ou non un bénéfice individuel direct pour la personne s'y prêtant. L'existence d'un tel bénéfice était appréciée de la manière suivante : en ce qui concernait les recherches avec bénéfice individuel direct, le risque prévisible ne pouvait être hors de proportion avec le bénéfice escompté. Dans le cas de recherche sans bénéfice individuel direct, l'essai ne pouvait être entrepris lorsque le risque revêtait un caractère sérieux pour la santé du patient concerné. Dans le cas d'une recherche avec béné-

fice individuel direct, la responsabilité du promoteur était une responsabilité pour faute présumée. Dans le cas d'une recherche sans bénéfice individuel direct, le législateur avait retenu un régime de responsabilité sans faute. La responsabilité du promoteur s'en trouvait donc accrue puisque la loi imposait ici une véritable obligation de sécurité de résultat. Qu'il ait ou non commis une faute, la preuve du dommage suffisait pour exiger réparation.

Désormais, la loi française se conforme à la position adoptée par la directive européenne (elle-même inspirée sur ce point par la déclaration d'Helsinki) <sup>(15)</sup>. La balance risques/bénéfices a ainsi remplacé l'ancienne distinction. Cette balance consiste en une évaluation, d'une part, des risques et inconvénients prévisibles, et d'autre part, du bénéfice attendu pour une personne ou pour la santé publique en général. Pourquoi une telle substitution ? L'idée était la suivante : le patient, notamment en cas de recherche avec bénéfice individuel direct, ne devait pas être conduit à confondre les actes de soins qui lui étaient prodigués et la recherche dont il faisait l'objet. Il devait être protégé y compris lorsque la recherche présentait pour lui un avantage. L'abandon de la distinction visait donc à globaliser la prise en considération du risque comme celle du bénéfice, au delà même de la situation du patient pris individuellement. Elle devait permettre de renforcer la dichotomie nécessaire du soin et de la recherche.

Depuis cette substitution de régime pèse sur le promoteur une responsabilité pour faute présumée <sup>(16)</sup>. Le promoteur se doit d'assumer l'indemnisation des conséquences dommageables de la recherche biomédicale pour la personne qui s'y prête et celle de ses ayants droit. Il peut toutefois être exonéré d'une telle responsabilité, s'il apporte la preuve que le dommage n'est pas imputable à sa faute ou à celle de tout intervenant. Le médecin ne pourra, en revanche, se servir du fait qu'un tiers soit intervenu ou que la personne incluse dans la recherche se soit retirée pour se dégager de sa responsabilité <sup>(17)</sup>. Finalement, pour que la responsabilité du promoteur soit mise en jeu, trois conditions doivent être réunies : un dommage en relation avec la

(10) Selon l'article L. 1142-1 du Code de la santé publique, « hors le cas où leur responsabilité est encourue en raison d'un défaut d'un produit de santé, les professionnels de santé mentionnés à la quatrième partie du présent Code, ainsi que tout établissement, service ou organisme dans lesquels sont réalisés des actes individuels de prévention, de diagnostic ou de soins ne sont responsables des conséquences dommageables d'acte de prévention, de diagnostic ou de soins qu'en cas de faute ». Le droit commun retient donc la responsabilité pour faute du médecin en matière de soin.

(11) Cette unité de responsabilité implique par ailleurs que tout professionnel de santé « exerçant des activités de prévention, de diagnostic ou de soins » ainsi que tout « producteur, exploitant ou fournisseur de produits de santé » souscrivent une assurance (v. l'article L. 1142-2 du Code de la santé publique). Alors que cette obligation d'assurance ne s'imposait qu'en matière de recherches biomédicales et pour les centres de transfusion, elle est désormais généralisée à tous les professionnels de santé, à l'exception de l'État et des gros établissements publics ; v. A. Laude, B. Mathieu et D. Tabuteau, *Droit de la santé*, Thémis, PUF, 2007, p. 433.

(12) Le promoteur est responsable des actes de l'investigateur. Ce qui, dès la loi de 1988 suscitait la critique de M. Memeteau. Selon lui, une telle disposition s'expliquait à l'époque par la volonté du législateur de ne pas provoquer d'effet dissuasif en matière d'essai curatif et donc d'empêcher que le thérapeute choisisse de ne prendre aucun « risque dans la crainte de procédures ». V. M. Memeteau, *De quelques droits sur l'homme : commentaire de la loi du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales*, D. 1990, chron. p. 171.

(13) Loi n° 88-1136 du 20 décembre 1988 « relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales ».

(14) Directive n° 2001-20, JOCE du 1<sup>er</sup> mai 2001, L. 121/34.

(15) La Déclaration d'Helsinki de 1964 amendée en 1975 et 1983.

(16) Selon l'article L. 1121-10 du Code de la santé publique, « Le promoteur assume l'indemnisation des conséquences dommageables de la recherche biomédicale pour la personne qui s'y prête et celle de ses ayants droit, sauf preuve à sa charge que le dommage n'est pas imputable à sa faute ou à celle de tout intervenant sans que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche ».

(17) Selon l'article L. 1126-7 du Code de la santé publique, l'action en indemnisation des dommages résultant d'une recherche biomédicale, prescrite par dix ans à compter de la manifestation ou de l'aggravation du dommage, doit être portée devant le Tribunal de grande instance.

recherche, une faute d'un des intervenants, et un lien de causalité entre cette faute, présumée et le dommage (18). Il s'agit d'une présomption simple. Pour parfaire le processus d'indemnisation, l'article L. 1142-3 prévoit par ailleurs que les victimes pourront faire valoir leurs droits auprès des commissions régionales de conciliation et d'indemnisation instituées par la loi du 4 mars 2002. Conformément aux articles L. 1121-10, alinéa 2 et L. 1142-3 du Code de la santé publique, elles pourront par ailleurs, si la responsabilité du promoteur n'est pas engagée, être indemnisées par l'Office national d'indemnisation des accidents médicaux, des affections iatrogènes et des infections nosocomiales (Oniam). Cette disposition s'accompagne d'une précision importante : dans cette hypothèse, contrairement au droit commun, le législateur prévoit spécifiquement que l'indemnisation n'est pas subordonnée au caractère de gravité du dommage. Le mécanisme d'indemnisation est donc automatique.

Finalement, depuis la loi du 9 août 2004, les sujets se prêtant à une recherche biomédicale sont largement protégés puisque les dommages qui leur sont causés sont indemnisés soit par l'assureur du promoteur si sa responsabilité est établie sur le fondement de la présomption de faute, soit par l'Oniam dans l'hypothèse où ce dernier a apporté la preuve que le dommage n'est pas imputable à sa faute ou à celle de tout intervenant.

## B – Les questions posées par la proposition de loi

La proposition de loi modifie-t-elle ce mécanisme ? *A priori* rien ne change. L'article L. 1121-10 du Code de la santé publique organisant la présomption de faute n'est pas modifié.

Une remarque peut alors être faite : en matière de recherche comportant des « risques et contraintes négligeables » le lien de causalité entre la recherche et le dommage risque d'être difficile à établir.

En effet, certaines recherches pouvant avoir, des mots du législateur, « aucune influence sur la prise en charge du patient », les actes de soin pourraient se confondre avec les actes de recherche. Dans cette hypothèse et pourquoi pas dans les autres, on peut se demander s'il ne vaudrait pas mieux revenir à un régime de responsabilité sans faute. D'autant que dans ce cas précis, le bénéfice recherché est nécessairement collectif, ce qui n'est pas sans rappeler l'hypothèse de la recherche sans bénéfice individuel direct.

Plus généralement, il est vrai qu'en choisissant le régime de la faute présumée, le législateur a opté pour les règles de responsabilité les moins sévères

pour le promoteur (19). À l'instar du régime applicable en matière de recherches biomédicales avec bénéfice individuel direct, les sujets n'auront pas à prouver la faute du promoteur (20). Or, la suppression de la distinction des deux types de recherches aurait pu conduire à un alignement « *de l'ensemble des recherches sur le régime de la responsabilité sans faute anciennement applicable aux recherches sans bénéfice individuel direct, dans le sens où il a été admis que la recherche était distincte du soin en ce qu'elle n'était pas mise en œuvre dans l'intérêt de la personne qui s'y prêtait* » (21). La communauté médicale en formait d'ailleurs le vœu (22). Le promoteur tirant bénéfice de la recherche et imposant un risque au sujet qui s'y prête, la logique aurait voulu que la charge de la réparation d'éventuels accidents survenus au cours de la recherche soit assumée de manière automatique par le premier.

Cependant, force est d'admettre que du point de vue des victimes, l'unification des règles relatives à la recherche aura un effet bénéfique puisque l'on peut penser que le mécanisme d'indemnisation incluant l'Oniam s'applique aux recherches à risque négligeable. De plus, l'union au sein d'une même catégorie des recherches interventionnelles et à risque négligeable doit être approuvé en ce qu'il éloigne le spectre de la confusion entre soin et recherche. En effet, la proposition de loi analysée vise à inclure dans un même régime de responsabilité les recherches interventionnelles « *comportant une intervention non justifiée par la prise en charge médicale habituelle de la personne* » et les recherches « *ne comportant que des risques et des contraintes négligeables et ne portant pas sur des médicaments* » (23). La modification de l'article L. 1121-1, 2<sup>o</sup> qu'elle emporte a pour conséquence une redéfinition de la notion des ex-recherches portant sur les soins courants. Il n'est plus guère ici question de faire référence au soin dans la définition de ce deuxième type de recherche. C'est le critère des « risques et contraintes négligeables » dont on peut déduire le caractère collectif du bénéfice escompté qui contribue à définir cette nouvelle catégorie, et cette modification est d'importance. Si l'on pouvait précédemment s'interroger sur le régime de la responsabilité en

(18) V. Recherches biomédicales, in Dictionnaire permanent, Éditions législatives, mise à jour en 2006.

(19) Au-delà de l'idée selon laquelle le contrat de recherche devrait être considéré comme un contrat de bienfaisance, v. A.-S. Ginon et T. de Rochegonde, L'encadrement méconnu de la recherche biomédicale en France, *Esprit*, juin 2005, p. 130 et s.

(20) Rappelons toutefois que ce dernier pourra se dégager de sa responsabilité en apportant la preuve de son absence de faute et de celle de tout intervenant dans la recherche.

(21) A. Grabinski, *Essai sur l'autonomie de la recherche biomédicale*, Thèse, Paris Descartes, 2007, p. 205.

(22) V. Collectif, Révision de la loi du 20 décembre 1988 : plate-forme commune de propositions émanant des sociétés savantes, organismes et associations de malades, op. cit., p. 1033.

(23) V. l'article 1<sup>er</sup>, II, 1<sup>o</sup> de la proposition de loi relative aux recherches sur la personne transmise au Sénat, le 22 janvier 2009.

matière de recherches portant sur les soins courants, régime du soin ou régime des recherches biomédicales, la distinction semble désormais acquise. Le droit de la recherche s'applique aux recherches à risque négligeable. La précision apportée par la proposition de loi était sur ce point tout à fait souhaitable.

## II. RESPONSABILITÉS DISCIPLINAIRE ET PÉNALE

Si le promoteur et l'investigateur peuvent être pénalement sanctionnés en cas d'infractions commises à l'occasion de la recherche (A), seul le dernier est responsable devant le Conseil de l'ordre des médecins (B).

### A – Responsabilité pénale

Les arrêts rendus en matière de recherches biomédicales sont rares. Le droit pénal ne connaît que peu de cas relatifs aux excès pourtant craints de ce type d'expérimentations (24). Célèbre est toutefois l'affaire du professeur Milhaud, poursuivi pour coups et blessures pour avoir fait inhaler du protoxyde d'azote à une personne en état de mort cérébrale. Les juges, le 2 juillet 1993, ont refusé de retenir le délit de coups et blessures volontaires, en affirmant que l'infraction n'était constituée que si la victime était vivante (25).

Reste que le promoteur comme l'investigateur s'exposent non seulement aux infractions spécifiques à la recherche mais aussi aux infractions définies par le droit pénal commun puisque toute recherche est potentiellement une atteinte au principe du respect du corps humain. Et très naturellement on comprend que seul le respect de la dérogation ouverte par les lois « Huriet révisées » peut soustraire les acteurs de la recherche à ces délits pénaux (26).

Le nécessaire respect du droit pénal commun peut conduire à invoquer notamment les infractions d'extorsion, de chantage, d'abus de faiblesse ou d'ignorance, d'abus de confiance, d'escroquerie, d'atteinte à l'intégrité du cadavre, et d'omission de porter secours (27). De même les infractions inten-

tionnelles d'empoisonnement ou d'atteinte volontaires à la vie ou l'intégrité physique du corps humain peuvent-elles être retenues (28).

En ce qui concerne les délits involontaires, on retiendra la maladresse, l'imprudence, l'inattention, la négligence, le manquement à une obligation de sécurité ou de prudence imposé par la loi ou le règlement (exemple : lieu d'entreposage des produits testés inadaptés) (29) ou encore la mise en danger délibérée d'autrui (30).

Plus généralement, le Code de la santé publique prévoit des sanctions pénales pour la plupart des dispositions qu'il contient en matière de recherche. Ainsi l'absence d'agrément (31) ou d'assurance sont-elles sanctionnées. De même en est-il de la poursuite par les chercheurs d'une recherche interdite ou suspendue. Les expérimentations sur certaines catégories de malades ou celles ne respectant pas les conditions liées aux risques peuvent aussi être réprimées (32). De plus, l'article 226-18 du Code pénal condamne la mauvaise utilisation des fichiers utilisés pour la recherche (33).

Les dispositions pénales en matière de recherches biomédicales sont prévues par les articles L. 1126-1

1988, p. 56 ; rapp. AN, n° 356, novembre 1988, p. 16, 59 ; J. Borricand, Commentaires de la loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988, D. 1989, chron. p. 177 ; D. Thouvenin, La loi du 20 décembre 1988 : loi visant à protéger les individus ou loi organisant les expérimentations sur l'homme, ALD 1989, comm. Lég., p. 94 ; G. Viandier et G. Viala, La loi du 20 décembre 1988, Gaz. Pal., Rec. 1989, 2<sup>e</sup> semestre, doct. p. 495). Comme pour l'ensemble des infractions, les investigateurs pourront être condamnés comme auteur principal, coauteur, ou complice (articles 121-2 et 121-7 du Code pénal) ».

(28) Pour plus de détails, v. Lamy Droit de la santé, octobre 2004, 377-144. Ces infractions « exposent leur auteur à des peines de 15 à 30 ans de prison. La personne morale fautive (établissement de santé, laboratoire pharmaceutique, etc.) peut aussi être condamnée, par exemple par une mesure de fermeture, dès lors que ses organes ou ses représentants ont agi pour son compte (articles 221-1, 221-5, 221-5-1, 222-1 et s. du Code pénal). Le cadavre est aussi protégé : si une personne n'a pas donné son accord pour qu'une expérimentation soit menée sur son corps après son décès, l'investigateur encourt une peine d'un an de prison et 15.000 € d'amende. Le texte est là encore applicable aux personnes morales (articles 225-17 et 225-22 du Code pénal ; article L. 1124-5 du Code de la santé publique) ».

(29) V. articles 131-39, 221-6, 221-7 et s., 223-1, 223-2, 222-19 et s., R. 622-1, R. 625-2 et s. du Code pénal ; ordonnance n° 2000-916, 19, spect. 2000.

(30) V. articles 223-1 et 223-2 du Code pénal.

(31) Selon l'article L. 1126-5 du Code de la santé publique, « en matière de recherche biomédicale, est puni d'un an d'emprisonnement et de 15.000 € d'amende le fait de pratiquer ou faire pratiquer une recherche biomédicale sans avoir obtenu l'avis favorable d'un Comité de protection des personnes et l'autorisation de l'autorité compétente conformément à l'article L. 1121-4... ».

(32) Les peines maximales sont de 450.000 € et de trois ans de prison. Pour certaines de ces infractions, les personnes morales peuvent être condamnées et encourt 225.000 € d'amende ou de fermeture de l'établissement ou encore l'exclusion des marchés publics (articles L. 1126-3 et s.). On notera par ailleurs que la proposition de loi reprend l'article L. 1126-10 du Code de la santé publique disposant que : « Dans le cadre d'une recherche interventionnelle ou mentionnée au 2° de l'article L. 1121-1, le fait pour le promoteur de ne pas fournir gratuitement aux investigateurs les médicaments expérimentaux et, le cas échéant, les dispositifs utilisés pour les administrer ainsi que, pour les recherches portant sur des produits autres que les médicaments, les produits faisant l'objet de la recherche est puni de 30.000 € d'amende ».

(33) Leur utilisation sans informer le sujet de ses droits d'accès, de rectification, d'opposition, et sans l'informer de la nature et des destinataires des informations enregistrées, ou sans son consentement, est sanctionnée par une peine de 300.000 € et de 5 ans d'emprisonnement pour les personnes physiques, et de 1.500.000 € pour les personnes morales, qui encourt par ailleurs l'interdiction de l'exercice de la recherche.

(24) V. cependant Trib. corr. Lyon, 15 décembre 1859, DP, 3<sup>e</sup> partie, p. 87 ; Cass., 19 décembre 1957, D. 1958, p. 257.

(25) Cons. d'État, 2 juillet 1993, n° 124.960.

(26) V. sur le fait justificatif au regard de l'article 112-4 du Code pénal, L. Benaïche et M.-L. Godefroy, Droit pénal des produits de santé, Litec, Paris 2002, p. 52.

(27) V. A. Longo, Le droit pénal entre autonomie et ouverture, in Jeux de normes dans la recherche biomédicale, sous la direction de J.-P. Duprat, Publication de la Sorbonne 2002, p. 90. V. aussi in Lamy droit de la santé, Recherches biomédicales, 2004, l'analyse de l'évolution de l'infraction relative à l'administration de substance nuisible. Selon les auteurs, cette infraction « avait fait l'objet d'une proposition de modification par le Sénat, afin d'éviter que les chercheurs ne puissent voir leur responsabilité recherchée sur ce fondement (article 222-15 du Code pénal). Cependant, les députés ont considéré que la modification ne s'imposait pas car le délit nécessitait un élément intentionnel (volonté de causer un préjudice à la victime) absent dans une recherche (rapp. Sénat, n° 19, octobre

et suivants du Code de la santé publique <sup>(34)</sup>. Reprenant les articles 223-8 du Code pénal, l'article L. 1126-1 du Code de la santé publique prévoit que « *le fait de pratiquer ou de faire pratiquer sur une personne une recherche biomédicale sans avoir recueilli le consentement libre, éclairé et exprès de l'intéressé, des titulaires de l'autorité parentale ou du tuteur ou d'autres personnes, autorités ou organes désignés pour consentir à la recherche ou pour l'autoriser, dans les cas prévus par les dispositions du Code de la santé publique est puni de trois ans d'emprisonnement et de 45.000 € d'amende. Les mêmes peines sont applicables lorsque la recherche biomédicale est pratiquée alors que le consentement a été retiré* » <sup>(35)</sup>. Les articles L. 1126-3 et L. 1126-4 prévoient d'autres peines accompagnant ces infractions <sup>(36)</sup>.

La nécessité d'un écrit a été récemment réaffirmée par un arrêt de la Cour de cassation, en date du 24 février 2009 <sup>(37)</sup>. En l'espèce, un patient avait été admis en urgence pour un syndrome respiratoire aigu à l'Hôpital Nord de Marseille, puis pour des raisons de place en infectiologie à l'Hôpital Houphouët Boigny. Bien qu'il ait refusé de signer le protocole, il avait été inclus dans une étude menée en double aveugle qui avait pour objectif d'apprécier l'efficacité et la sécurité du Ziracin administré quotidiennement par voie intraveineuse. Il avait en outre fait l'objet d'un test de dépistage du Sida, dont il n'avait eu connaissance que plus tard ce qui l'avait conduit à quitter l'hôpital où son état empirait. Quelques jours après, l'Hôpital Saint Joseph l'avait pris en charge, et définitivement guéri de ce qui avait été diagnostiqué comme une pneumonie. Après avoir demandé des explications à l'infectiologue d'Houphouët Boigny, le patient l'avait assigné en justice. Le médecin pour se défendre précisait que si le patient n'avait pas pu signer

(34) Sur le caractère intentionnel de ces infractions, v. A. Longo, Le droit pénal entre autonomie et ouverture, in *Jeux de normes dans la recherche biomédicale*, sous la direction de J.-P. Duprat, Publication de la Sorbonne, 2002, p. 106.

(35) Le fait de pratiquer ou de faire pratiquer une recherche biomédicale en infraction aux dispositions des articles L. 1121-5 à L. 1121-8 du Code de la santé publique – dispositions relatives à la protection des personnes particulières vulnérables et de l'article L. 1122-1-2 du même Code – dispositions relatives aux recherches à mettre en œuvre en situations d'urgence – est puni de trois ans d'emprisonnement et de 45.000 € d'amende.

(36) Les personnes physiques coupables de ces infractions encourent l'interdiction des droits civiques, civils et de famille ; l'interdiction, pour une durée de cinq ans au plus, d'exercer une activité professionnelle ou sociale à l'occasion de laquelle ou dans l'exercice de laquelle l'infraction a été commise ; la confiscation définie à l'article 131-21 du Code pénal ; l'exclusion des marchés publics à titre définitif ou pour une durée de cinq ans au plus.

(37) Cass. crim., 24 février 2009, pourvoi n° 08-84.436. V. aussi à propos du consentement, Trib. corr. Marseille, 1<sup>er</sup> juillet 2002, cité in Lamy droit de la santé, recherches biomédicales, 2004 : le Tribunal correctionnel de Marseille avait sanctionné un médecin investigateur « qui n'a pas hésité (...) avec une motivation purement lucrative à tromper (ses patients) et à leur administrer à leur insu des produits dont la fiabilité n'était pas encore acquise, et qui pour certains n'avaient strictement aucun rapport avec les symptômes dont les patients se plaignaient ».

le protocole, c'était parce que son état de santé ne le lui permettait pas. Dans ces conditions, il avait été conduit à recueillir son consentement oral, devant un externe du service. C'était surtout son refus de signer le protocole que le patient avait à plusieurs reprises formulé par oral. Les juges du fond ont déclaré le prévenu coupable. Et le médecin s'est pourvu en cassation. Selon lui, n'était pas « *pénalement sanctionné le fait de recueillir oralement et non pas écrit le consentement libre, éclairé et exprès de la personne...* ». Mais pour la Cour de cassation qui rejette le pourvoi sur le fondement de l'article 223-8 du Code pénal, le consentement oral ne suffit pas. Les juges réaffirment que l'écrit est obligatoire.

On peut noter que ce bel arrêt répond aux mêmes préoccupations que celles du législateur puisque la proposition de loi relative aux recherches sur la personne insiste sur la nécessité d'obtenir le consentement écrit du sujet se prêtant à la recherche. Bien qu'elle ne précise pas qu'un écrit soit obligatoire dans cette hypothèse ce que l'on peut regretter, elle étend cette exigence au cas de recherche à risque négligeable en instituant les mêmes peines pénales. De plus, elle propose de sanctionner de la même manière la recherche non interventionnelle menée sur un sujet qui a indiqué son opposition.

## B – Responsabilité disciplinaire

La loi fait à l'investigateur l'obligation d'être médecin. À ce titre, sa responsabilité disciplinaire peut être engagée devant le Conseil national de l'Ordre des médecins en cas de violation des articles R. 4127-1 et suivants du Code de la santé publique <sup>(38)</sup>. Ainsi, comme ses collègues, le médecin investigateur doit-il notamment informer le patient et obtenir son consentement, disposer de qualifications adéquates et d'installations convenables et enfin ne pas prendre de risque injustifié et respecter la dignité de la personne <sup>(39)</sup>. L'article L. 4124-6 du Code de la santé publique prévoit plusieurs sanctions disciplinaires pour les médecins qui ne respecteraient pas ces dispositions. Ainsi encourent-ils un avertissement ou un blâme, la suspension temporaire voire la radiation définitive du tableau de l'ordre <sup>(40)</sup>.

(38) Sa responsabilité pourra être engagée devant les juridictions ordinaires dans les conditions définies aux articles L. 4126-1 et s. et R. 4126-1 et s. du même Code. De plus, en ce qui concerne la responsabilité disciplinaire du pharmacien responsable du laboratoire promoteur, v. article R. 5124-36.

(39) V. articles 2, 34, 35, 36, 39, 40, 70 et 71 du Code de déontologie médicale.

(40) « En matière de recherche, des sanctions disciplinaires ont déjà été prises, dont l'espèce la plus connue est celle du professeur Milhaud (Cons. d'État, 2 juillet 1993, n° 124.960). Enfin, sur d'autres terrains que l'expérimentation, les conseils ordinaires ont sanctionné le manque de qualification des praticiens pour les actes pratiqués, l'analyse des risques qu'ils avaient fait courir à leurs patients, ou l'utilisation qu'ils avaient faite de produits à l'innocuité non établie. Ces fondements pourraient être repris en matière de recherche ». V. Lamy, Droit de la santé, octobre 2004, p. 337-135.

En ce qui concerne plus spécifiquement la recherche biomédicale, l'article 15 du Code de déontologie, seule disposition spécifique à la mise en œuvre proprement dite de l'expérimentation, impose d'une part, que le praticien s'assure de la régularité et de la pertinence de l'essai envisagé, et d'autre part, que le médecin traitant, qui inclut un patient, veille à ce que la réalisation de l'étude n'altère ni leur relation de confiance, ni la continuité des soins (41). Quant aux résultats de la recherche, le Code de déontologie impose à l'investigateur de contrôler l'usage que le promoteur fait de son nom. Interdiction est faite au premier de vanter l'efficacité d'un traitement auprès de ses pairs ou du public, tant qu'il n'a pas été éprouvé suffisamment (42).

Par ailleurs, le Code de déontologie prévoit que le médecin déclare au conseil de l'ordre ses divers contrats, y compris de recherche. En matière de recherches biomédicales, le médecin signale donc au conseil de l'ordre ce qu'il entend entreprendre (43). Une question se pose à ce sujet : Cette obli-

(41) En effet, l'article R. 4127-15 du Code de la santé publique prévoit que « le médecin ne peut participer à des recherches biomédicales sur les personnes que dans les conditions prévues par la loi ; il doit s'assurer de la régularité et de la pertinence de ces recherches ainsi que de l'objectivité de leurs conclusions. Le médecin traitant qui participe à une recherche biomédicale en tant qu'investigateur doit veiller à ce que la réalisation de l'étude n'altère ni la relation de confiance qui le lie au patient ni la continuité des soins ». V. article 15 du Code de déontologie médicale ; C. Radé, F. Maury et A. Illin, *Le rôle des règles déontologiques dans l'encadrement normatif de la recherche biomédicale*, in *Jeux de normes dans la recherche biomédicale*, sous la direction de J.-P. Duprat, Publication de la Sorbonne, p. 41.

(42) V. articles 13, 14, 15 et 20 du Code de déontologie médicale.

(43) Le non-respect de cette obligation peut engendrer des sanctions disciplinaires. En effet, un contrat de recherche clinique lie le promoteur et

gation s'imposera-t-elle dans toutes les hypothèses de recherches à risque négligeable ? En effet, la proposition de loi prévoit le cas où lorsqu'elles « *n'ont aucune influence sur la prise en charge médicale de la personne qui s'y prête* », les recherches « *peuvent être effectuées sous la direction et la surveillance d'un professionnel de santé qualifié* ». On peut donc se demander si cette dernière dénomination ne va pas au delà des destinataires des obligations du Code de déontologie, c'est-à-dire le médecin, le chirurgien-dentiste ou la sage femme (44). Dans l'affirmative, le Conseil de l'Ordre ne sera pas tenu au courant des contrats de recherches.

## CONCLUSION

Pour conclure, et malgré les quelques questions qui se posent, on peut dire que réduire la protection du sujet se prêtant à la recherche à la protection de son corps semble être une idée dépassée. La personne mérite d'être saisie en tant que sujet de droit, dans le respect notamment de sa dignité et de sa vie privée.

Or, c'est précisément ce que la proposition de loi, en unifiant les régimes de recherche, semble mettre en place.

---

l'investigateur. Selon les articles L. 4113-6 et 4113-9 du Code de la santé publique, « ce contrat devra être soumis au conseil départemental de l'ordre des médecins, comme tout contrat ayant pour objet d'exercice de la profession de médecin. Devra notamment être respectée, sous peines de sanctions pénales, la prohibition des avantages de toute nature faite aux médecins par les laboratoires pharmaceutiques ».

(44) Cf. article L. 4127-1 du Code de la santé publique.

## L'obligation d'assurance de la recherche biomédicale des établissements de santé « promoteurs » : l'expérience AP-HP

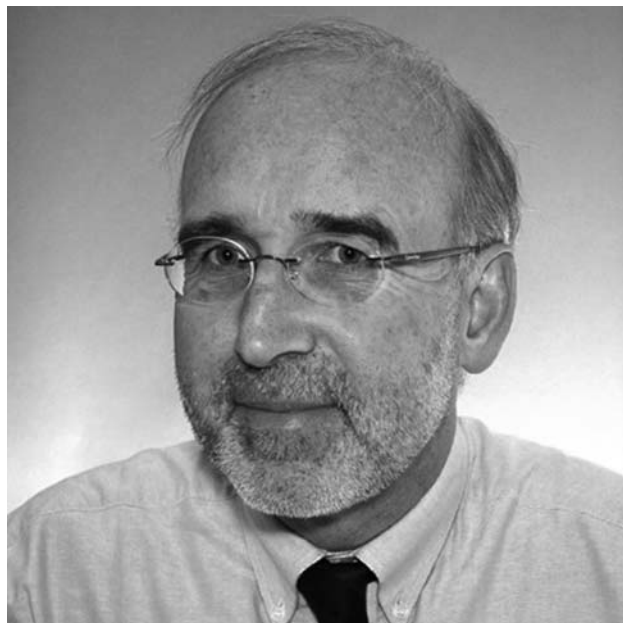
par Marc DUPONT, directeur d'hôpital (AP-HP – Direction des affaires juridiques et des droits du patient), chargé d'enseignement à l'Université Paris Descartes

L'obligation pour tout promoteur de recherches biomédicales de garantir par une police d'assurance ses activités dans ce domaine a été établie dès la première rédaction de la loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988. Elle repose aujourd'hui sur les dispositions du troisième alinéa de l'article L. 1121-10 du Code de la santé publique, qui prévoit que : « *La recherche biomédicale exige la souscription préalable, par son promoteur, d'une assurance garantissant sa responsabilité civile telle quelle résulte du présent article et celle de tout intervenant, indépendamment de la nature des liens existant entre les intervenants et le promoteur. Les dispositions du présent article sont d'ordre public* ».

Ces dispositions s'appliquent bien entendu à l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), au même titre qu'aux autres établissements de santé, chaque fois qu'elle agit en qualité de promoteur d'une recherche biomédicale. En pratique, l'AP-HP est concernée du fait de sa taille et de l'importance de ses activités hospitalo-universitaires et de recherche, plus que tout autre établissement de santé en France, par les questions assurantielles en matière de recherche biomédicale.

Paradoxalement, cet établissement de santé comprenant une cinquantaine de sites hospitaliers est assez peu expérimenté en matière d'assurances dans le domaine hospitalier, compte tenu de la disposition dérogatoire dont il bénéficie au titre de l'article 1<sup>er</sup> de la loi du 30 décembre 2002 qui l'autorise à être son propre assureur (dérogation accordée par arrêté ministériel « *aux établissements publics de santé disposant des ressources financières leur permettant d'indemniser les dommages* (de responsabilité médicale) *dans des conditions équivalentes à celles qui résulteraient d'un contrat d'assurance* » ; article L. 1142-2 du Code de la santé publique ; arrêté ministériel du 3 janvier 2003, JO du 8 janvier).

Cette faculté, que l'AP-HP a délibérément choisie au cours des années 1980, avant même donc d'y être contrainte par la loi, en abandonnant alors la souscription d'une police d'assurance pour garantir les dommages de responsabilité médicale, ne la dispense pas de couvrir différents volets de son activité par des polices d'assurance spécifiques. Elle y procède dans certains cas en opportunité, pour garantir des activités anxiogènes pour les personnels, qui seront à tort ou à raison rassurés par une telle couverture, et surtout par un niveau de garantie clairement établi par avance (c'est le cas notamment des « missions » des équipes de prélèvements d'organes qui sont amenées à se déplacer dans des conditions d'urgence, sur le territoire national ou en dehors, pour prélever des greffons). Plus généralement, elle y est contrainte par des dispositifs légis-



latifs particuliers : ceci concerne notamment l'obligation d'assurance en matière d'utilisation de véhicules résultant de la loi du 29 février 1958 ou encore l'obligation en matière d'assurance responsabilité civile atomique résultant de la loi n° 68-943 du 30 octobre 1968 relative à la responsabilité civile dans le domaine de l'énergie nucléaire. Une obligation légale comparable s'impose donc, depuis la loi du 20 décembre 1988, en matière de recherche biomédicale.

\* \* \*

Les contrats d'assurance sont, en application de l'article 29-6° du Code des marchés publics, des marchés publics, obéissant aux règles de droit commun de la passation des marchés publics.

Les titulaires actuels du marché de l'AP-HP sont la Société Biomedic Insure (courtier) et Gerling (assureur). Antérieurement, ce marché a été notamment exécuté jusqu'en 1995 dans le cadre d'une coassurance (Uni-Europe/Abeille/Allianz).

Les difficultés rencontrées par l'AP-HP pour la conclusion de ces marchés sont réelles et constantes. Il en est ainsi principalement en raison de la relative méconnaissance par le secteur de l'assurance des réalités de la recherche biomédicale et de ses risques, dans un contexte général où l'assurance de la responsabilité médicale est considérée à tort ou à raison comme un champ d'activité incertain. La conscience du risque médical qu'a exprimée à sa façon la loi du 4 mars 2002 sur les droits des malades et la qualité du système de santé, l'augmentation du montant des primes témoignent de cette perception aujourd'hui répandue du carac-

tère non maîtrisable de l'évolution des risques assurantiels en la matière. Pour être honnête, il faut également souligner que les établissements de santé sont bien en mal de pouvoir évaluer avec une justesse même approximative les conséquences de leurs activités de recherche en termes de sinistralité et d'en documenter de façon vraiment convaincante les cahiers des charges de leurs appels d'offres. Une des conséquences en est que lors du dernier appel d'offres organisé par l'AP-HP en 2007, seul l'assureur Gerling, associé au courtier Biomedic Insure, a produit une offre et que l'assureur « historique » de l'hôpital public n'a pas jugé bon de présenter une offre, en raison apparemment des incertitudes du risque pour un marché de grande dimension.

Le marché d'assurance de l'AP-HP est actuellement un marché à bon de commandes. Les montants dus au titre de la police d'assurance ont été fixés en fonction du nombre de protocoles, évalués pour une amplitude de 50 à 200 recherches annuelles et sur la base d'une cible de 100 recherches.

Ce marché est fondé sur un système forfaitaire, dans lequel après versement d'une prime de base globale, chaque protocole de recherche déclaré à l'assureur donne lieu à la fixation d'une prime particulière. Quatre degrés de risques ont été définis, depuis un risque A (le moins élevé : par exemple, biopsie cutanée en chirurgie) à un risque D (le plus élevé : par exemple, thérapie cellulaire ou encore essai de médicament de phase I ou II). La probabilité estimée de la survenue des risques dans le cahier des charges de l'appel d'offres a été déterminée a priori comme suit : 18 % en catégorie A, 21 % en B, 29 % en C et 32 % en D. S'ajoutent à ces différentes primes des suppléments forfaitaires fixés en fonction notamment de la durée des essais et du nombre de patients inclus.

Conformément à la loi, qui fixe des montants minimaux de garantie, le montant maximal couvert par la police s'élève à 1 million d'euros par victime, 6 millions d'euros par protocole et 10 millions d'euros pour l'ensemble des réclamations présentées pendant une année d'assurance au titre de plusieurs protocoles de recherche.

Par ailleurs, une franchise est prévue à hauteur de 1.500 €. Enfin, la durée de la garantie court dès le début et pendant le cours de la recherche et jusqu'à 10 ans à partir de la fin de la recherche.

Le contrat prévoit, dans le cadre autorisé par la réglementation (article R. 1121-6 du Code de la santé publique), une série d'exclusions de garantie : recherche qui n'a pas eu lieu sous la direction et la surveillance d'un médecin justifiant d'une expérience appropriée ou d'une personne qualifiée (article L. 1121-3 du Code de la santé publique) ; absence de consentement recueilli dans les

conditions légales (telles que prévues par les articles L. 1122-1, L. 1122-1-2, L. 1122-2 du Code de la santé publique) ; absence d'obtention d'un avis d'un comité de protection des personnes ; non-respect des prescriptions du quatrième alinéa de l'article L. 1123-8 du Code de la santé publique (sont concernées les demandes d'autorisation pour mener la recherche) ; recherche mise en œuvre en dépit d'une décision d'interdiction ou de suspension prise par les autorités sanitaires en application de l'article L. 1123-11 du Code de la santé publique. Les exclusions comprennent également les dommages causés par la faute intentionnelle ou dolosive de l'établissement de santé.

\*  
\* \*

Ce marché d'assurance couvre l'AP-HP pour tout dommage causé aux personnes qui se prêtent aux recherches biomédicales ayant lieu en France. Il n'est pas destiné à garantir les recherches biomédicales organisées à l'étranger pour une recherche dont l'AP-HP a pris l'initiative.

Cette situation est liée aux difficultés posées pour l'assurance d'essais multicentriques dont certains sites sont situés dans des institutions de santé situées hors du territoire national.

Ces difficultés procèdent d'une part du fait que la fonction de promoteur ne peut être partagée : l'article L. 1121-1 du Code de la santé publique, issu de la loi n° 2004-806 du 9 août 2004, précise en effet que « *Lorsque plusieurs personnes prennent l'initiative d'une même recherche biomédicale, elles désignent une personne physique ou morale qui aura la qualité de promoteur* ». Il en résulte que l'AP-HP ne peut s'associer à d'autres établissements de santé (le cas échéant étrangers) sous la forme d'une « copromotion ».

Par ailleurs, bien que la directive européenne n° 2001/20/CE du 4 avril 2001 (concernant « *le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application des bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain* ») ait, en raison de sa valeur supra-nationale, modifié le droit français et par conséquent contraint les États membres à la transposer en droit interne, y compris par la mise en œuvre de dispositions relatives à l'assurance, ses dispositions présentent un caractère trop général (article 3-2-f : « *Il existe des dispositions relatives à l'assurance ou à l'indemnité couvrant la responsabilité de l'investigateur et du promoteur* ») pour avoir permis à ce jour une véritable homogénéisation des règles et pratiques nationales : les garanties demeurent distinctes selon les États de l'Union européenne, sans même évoquer la situation des pays extérieurs à l'Union. Sont concernés



notamment la fixation du montant des primes, les modes de calcul des éventuelles indemnités, le champ des exclusions aux contrats ou encore les règles de prescription des actions en indemnité.

À défaut de pouvoir aisément passer un marché global pour l'assurance de ses recherches, lorsqu'elles sont conduites sur des sites extra-territoriaux, l'AP-HP a pris le parti de passer pour celles-ci, au cas par cas, des marchés à procédure adaptée (« MAPA », prévus par l'article 28 du Code des marchés publics).

Enfin, il doit être souligné à l'appui de ce type de marchés spécifiques que si l'AP-HP peut exprimer son besoin pour un protocole, elle est en pratique incapable de cerner *a priori*, dans le cadre d'un marché passé globalement pour plusieurs années et pour des protocoles encore non connus au stade initial, le champ de l'assurance probable dans chaque État étranger, ni par ailleurs les modalités de gestion des protocoles à l'étranger.

\*  
\* \*

L'obligation d'assurance porte sur la recherche biomédicale au sens strict de l'article L. 1121-1 du Code de la santé publique : elle ne concerne ni les recherches dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance, ni davantage les recherches visant à évaluer les soins courants (autres que celles portant sur les médicaments).

L'actuelle proposition de loi « relative aux recherches sur la personne » adoptée par l'Assemblée nationale en janvier 2009, si elle aboutit, devrait introduire la notion de recherches présentant des « risques et contraintes négligeables ». À droit constant, s'agissant de l'obligation d'assurance, cette catégorie de recherches devrait donc donner lieu à la souscription de polices nouvelles et à des modifications en conséquence des marchés publics passés par les établissements de santé.

La question se pose bien entendu de la pertinence d'une obligation d'assurance spécifique pour des risques « négligeables », correspondant à des actes médicaux probablement très proches des actes courants (lorsqu'ils ne se confondent pas avec eux) et qu'il sera probablement très malaisé de distinguer des actes de recherche. Il doit être souligné d'une part, que l'absence de souscription d'assurance par l'établissement de santé promoteur ne signifie pas son absence d'obligation d'indemniser, le cas échéant directement, le préjudice de la personne ayant participé à la recherche, et d'autre part, que les actes « ordinaires » de la médecine sont obligatoirement assurés par les établissements de santé

(quitte à l'être directement dans le cas de l'AP-HP) au titre de l'article L. 1142-2 du Code de la santé publique.

Cette problématique du champ de l'assurance a d'ailleurs été posée antérieurement par l'article L. 1221-8-1 du Code de la santé publique (issu de la loi de bioéthique n° 2004-800 du 6 août 2004), qui prévoit que « *Lorsque le sang ou ses composants sont prélevés pour constituer directement une collection d'échantillons biologiques humains, (sont applicables) les principes de l'indemnisation des conséquences dommageables et de l'obligation d'assurance tels que définis, pour les recherches biomédicales, à l'article L. 1121-10* » : les risques encourus par les personnes sur lesquelles sont prélevés des échantillons en vue de la constitution de banques d'échantillons sanguins et qui paraissent également négligeables donnent lieu en effet également à obligation d'assurance. La difficulté en pratique pour les établissements de santé qui y sont tenus au titre de l'activité des professionnels qui prélèvent ces échantillons, est de pouvoir évaluer concrètement l'étendue et la probabilité du risque, pouvant servir de base à un calcul assurantiel.

\*  
\* \*

L'AP-HP est le plus important centre d'essais cliniques et le premier « promoteur institutionnel » de notre pays (données AP-HP/DRCD, 2009). Son expérience permet de tirer quelques éléments de discussion sur l'ensemble de la question.

Une donnée frappante est tout d'abord (sous réserve d'un complet inventaire à l'échelon national et peut-être d'investigations sur l'existence de biais en la matière : on ne peut exclure complètement *a priori*, par exemple, une sous déclaration chronique des dommages issus de la recherche ou leur prise en compte partielle dans le cadre de l'activité médicale « ordinaire »), la très faible sinistralité relative en matière de recherche biomédicale.

Quelques chiffres bruts, mais significatifs, en témoignent :

- l'AP-HP (Direction de la recherche clinique et du développement « DRCD ») s'est portée promoteur de 2.150 projets de recherche biomédicale depuis sa création en 1992, pour un total d'environ 60.000 patients ;
- elle est le promoteur de près de 100 nouvelles recherches biomédicales par an ;
- l'AP-HP (Direction des affaires juridiques et des droits du patient) a recensé 4.500 dossiers de responsabilité médicale « hors recherche » sur 4 ans (2005-2008) au sein de l'AP-HP ;
- 8 dossiers de responsabilité ont été ouverts par l'AP-HP au titre de la recherche biomédicale depuis

1988 (dont 4 en 1998-1999).

\*  
\* \* \*

L'examen des huit dossiers de demande indemnitaire ouverts par l'AP-HP en matière de recherche biomédicale fait ressortir, sur un nombre de décisions certes réduit :

- la vigilance des juridictions sur le champ des exclusions de garantie : à l'argument invoqué par l'assureur pour refuser une indemnisation et selon lequel la victime « *ne répondait pas aux critères d'inclusion définis dans la recherche* », le Tribunal de grande instance a fait valoir que ce motif ne constituait pas au regard de la loi une cause recevable d'exclusion de la garantie <sup>(1)</sup> ;
- le partage juridictionnel clair, concernant un établissement public de santé tel que l'AP-HP, entre les dommages qui relèvent de la juridiction civile parce que concernant une recherche biomédicale <sup>(2)</sup> et les

(1) Trib. gr. inst. Paris, 10 janvier 2005.

(2) En matière indemnitaire, pour les litiges portant sur des dommages concernant des recherches biomédicales, le Tribunal de grande instance est compétent ; article 1126-7 du Code de la santé publique.

dommages qui relèvent de la responsabilité médicale non liée à la recherche, et donc de la juridiction administrative <sup>(3)</sup> ;

- la mise en œuvre conforme à la loi (article L. 1121-10 du Code de la santé publique) de la responsabilité d'un tiers, lorsqu'il a pu être prouvé par l'AP-HP en qualité de promoteur que le dommage n'est pas imputable à sa faute, mais en l'occurrence à celle d'un investigateur, relevant en l'espèce d'un lieu de recherche ne relevant pas de l'AP-HP ;
- la propension des victimes à invoquer à l'appui de leur demande le défaut d'information, réel ou ressenti comme tel (absence de consentement réellement libre et éclairé) : il doit conduire les investigateurs à veiller de façon plus systématique et attentive encore à la bonne compréhension par les patients qui se prêtent à une recherche des risques et inconvénients qui peuvent en résulter.

(3) C. Paris, 13 mars 2006 : annulation du jugement du Tribunal de grande instance, car le décès ne résulte pas d'un acte médical inclus dans le déroulement du protocole. La responsabilité de l'AP-HP est en revanche retenue, du fait du retard de l'alerte et de son caractère incomplet, et de la perte de chance de survie qui en est résultée. La Cour administrative d'appel de Paris décidera logiquement en la matière le 27 mars 2006 l'indemnisation de la victime par l'AP-HP, hors le champ d'une responsabilité engagée dans le cadre d'une recherche biomédicale.

## La valorisation de la recherche

par Florence GHRENASSIA, responsable de l'Office du transfert de technologie et des partenariats industriels (OTT&PI) de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) et Amélie CHIOCCARELLO, allocataire de recherche, membre de l'Institut Droit et Santé, stagiaire juriste à l'OTT&PI

### Pourquoi et comment valoriser la recherche en France ?

La valorisation de la recherche est primordiale pour la société civile. À cette fin, de nombreux outils de valorisation se sont développés entre les organismes de recherche.

La valorisation doit suivre la course à l'innovation tout en intégrant l'innovation dans la société. Les chercheurs et les organismes de valorisation doivent donc collaborer étroitement afin de valoriser au mieux leur recherche.

La mise en place d'outils économiques pour développer la recherche est une première étape. Mais pour que la recherche puisse profiter à la société, une deuxième étape a été mise en place. La loi sur l'innovation et la recherche du 12 juillet 1999 a amorcé l'étape de valorisation mais elle est très peu connue de la population et même, parfois, des chercheurs.

### I – La valorisation de la recherche : un profit pour la société

#### A – Définition de la notion de "valorisation" dans le cadre de la recherche

Attachons-nous, avant de savoir pourquoi valoriser, à ce que recouvre le concept de « valorisation » de la recherche.

Il n'existe pas aujourd'hui de définition officielle du terme de « valorisation » de la recherche.

Dans le langage courant, la valorisation est définie comme la « hausse de la valeur marchande d'un produit ou d'un service, provoquée au moyen de manœuvres volontaires ou, éventuellement, par



Florence Ghrenassia

*une mesure légale »* ou encore comme « l'action de donner de la valeur, plus de valeur à quelque chose ou à quelqu'un ».

Dans le dernier rapport de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et techniques du 10 mars 2009 <sup>(1)</sup>, on peut lire que « la valorisation désigne la contribution de la recherche au développement économique, mais aussi au développement sociétal ». Ainsi, la valorisation de la recherche peut se résumer par « le retour vers la société des résultats de la recherche qu'elle a financée ».

Les membres de ce rapport considèrent que « la valorisation de la recherche doit être entendue dans son acception la plus large, c'est-à-dire : recherche partenariale, valorisation de la propriété intellectuelle, création d'entreprises issues de laboratoires publics, mobilité des chercheurs entre les secteurs public et privé ».

Plus particulièrement, le langage courant apporte une autre définition : la « transformation d'un déchet en vue d'une utilisation plus noble ». Cette définition se rattache à la politique de plus en plus développée de la valorisation du matériel biologique et de celle, plus controversée mais néanmoins admise par les organismes de valorisation, celle de la valorisation du transfert de matériel biologique d'origine humaine.

Pour le président de l'Office, et il me semble qu'il faudrait retenir cette définition, « la valorisation est le résultat ultime d'un travail de recherche,



Amélie Chioccerello

(1) Rapport de l'OPESCT sur l'évaluation de l'article 19 de la loi de programme pour la recherche du 10 mars 2009, AN n° 1510 et n° S 254.

*l'acte qui lie le chercheur à l'ensemble de la société, et qui convertit la recherche en croissance ».*

## **B – Quel est l'intérêt de la valorisation de la recherche ?**

D'une part, la valorisation est un enjeu pour la croissance.

La France s'est fixée un objectif au Traité de Lisbonne en 2001 et a mis en place un dispositif de valorisation. Ce dispositif profite tant à la recherche publique que privée (loi de 1999, pôle de compétitivité, rapport Larcher en 2008). Ainsi, chaque organisme ayant une mission de recherche doit pouvoir valoriser sa propre recherche.

D'autre part, la valorisation de la recherche permet de finaliser la recherche par un procédé de production industrielle de l'invention du chercheur.

## **II – Les outils de valorisation de la recherche**

La valorisation de la recherche nécessite la conjonction de plusieurs facteurs : humains, institutionnels, financiers et juridiques.

### **A – Le facteur humain**

La valorisation passe par la capacité pour la France à former des chercheurs, capables de valoriser leur travail. Ainsi, la loi de 1999 leur a permis d'aller bien au-delà des résultats de leur recherche, c'est-à-dire de participer plus ou moins directement à l'entreprise et au développement de leur innovation.

La loi permet aux chercheurs de participer au développement de leur innovation *via* deux possibilités :

- la création de leur société ;
- la participation, de différentes façons, à une société privée.

Dans ces cas, la valorisation de l'invention sera faite par la société. Certaines sociétés pouvant se développer grâce à des incubateurs d'entreprise, c'est-à-dire des lieux d'accueils et d'accompagnements de porteurs de projet de création d'entreprise.

### **B – Le facteur institutionnel**

L'enjeu de la valorisation de la recherche a bien été mesuré par les établissements publics ayant des missions de recherche dans la mesure où ils ont créé au sein de leur structure des départements de valorisation de la recherche. Par exemple, le CEA, CNRS, l'Institut Pasteur.

L'Inserm a souhaité détacher complètement sa mission de valorisation par la création d'une filiale (Inserm transfert) constituée en société anonyme et profitant du statut de jeune entreprise innovante créée par la loi de 1999.

Cette loi a aussi permis aux universités de valoriser leur recherche en créant des services d'activité industrielle et commerciale.

Enfin, la plupart des centres hospitaliers universitaires se dotent de cellules de valorisation de la recherche en sciences médicales.

### **C – Les financements de la recherche**

Il s'agit soit de financements directs notamment des programmes hospitaliers de recherche clinique (nationaux ou régionaux) ou des financements particuliers selon les phases d'un essai clinique, soit de financements indirects comme le crédit d'impôt recherche ou encore la constitution d'une société en jeune entreprise innovante.

### **D – Les outils juridiques pour la réalisation de la recherche : le contrat de collaboration de recherche et le transfert de matériel biologique**

Afin d'organiser la recherche et de prévoir la valorisation de la recherche, de multiples contrats interviennent selon les catégories de recherche. Le plus commun de ces contrats étant le contrat de collaboration de recherche.

Certains de ces contrats organisent le transfert de matériel biologique pour la recherche, des clauses spécifiques doivent être insérées. Elles reprennent les principes d'un accord de transfert de matériel biologique, c'est-à-dire l'exigence de sécurité sanitaire de la conservation, du transfert et de l'utilisation souhaitée du matériel, l'exigence de traçabilité, les possibilités de coût financier du transfert.

Ces outils juridiques sont multiples et complexes. Ils nécessitent une spécialisation juridique au sein des départements de valorisation.

En ce qui concerne le matériel biologique d'origine humaine, on peut noter la proposition de loi de M. Jardé, député de la Somme, de réorganiser le système de déclaration des collections biologiques en facilitant la procédure de déclaration.

Une procédure de gestion des collections plus simple permettrait une valorisation plus visible et accrue pour les organismes gérant des collections.

### **E – Les outils juridiques pour la valorisation de la recherche**

À la fin de la recherche, plusieurs types d'accord sont prévus.

On peut noter que dès le début d'un contrat de collaboration de recherche, cette dernière est souvent à finalité commerciale si le contrat est conclu avec un industriel qui apporte le financement ou le matériel.

D'ailleurs, la proposition de loi de M. Jardé définit enfin la recherche à finalité non commerciale, et ce sans faire entrer le critère de recherche institutionnelle ou industrielle : « *recherche dont les résultats ne sont pas exploités à des fins lucratives* ».

Dans le cadre de recherche sans finalité commerciale, certains industriels demandent les résultats de la recherche. L'organisme, responsable de la recherche, cède alors les résultats.

On peut noter que la proposition de loi introduit un dispositif de remboursement à l'assurance maladie des coûts de la recherche sans finalité commerciale si elle devient une recherche à finalité commerciale.

Par conséquent, si dans une recherche sans finalité commerciale au départ, il est prévu un rachat de données par une société privée à la fin, l'organisme public devra, tout en valorisant les données, rembourser la recherche puisque la recherche aura changé de finalité.

En pratique, le transfert de données correspond au coût de la recherche (à savoir le retour sur investissement).

Pour autant, le rachat de données n'est pas au centre de la politique de valorisation. Le premier pas vers une réelle valorisation est l'acquisition d'un titre de propriété et spécifiquement : le brevet. L'inventeur doit déclarer à son employeur l'invention créée dans le cadre de ses missions. Le brevet s'obtient lorsque l'invention est nouvelle, qu'elle a une activité inventive et une application industrielle.

Une question délicate se pose avec l'essor des biomedicaments : celle de la brevetabilité du vivant. La directive n° 98/44/CE et sa transposition en droit français par la loi bioéthique d'août 2004 et la loi relative aux inventions biotechnologiques de décembre 2004 ont répondu à la question. Notons que l'Office européen des brevets a par la suite décidé d'intégrer la directive dans la convention sur le brevet européen. Les éléments de corps humain qui ne peuvent constituer des inventions ne sont pas brevetables (article L. 611-18 du Code de la propriété intellectuelle). Néanmoins, ils peuvent constituer une invention brevetable s'ils sont isolés notamment par un procédé technique et si l'invention issue de ces éléments répond aux trois conditions de la brevetabilité.

Une fois le brevet acquis, les organismes copropriétaires (ce qui est souvent le cas dans la recherche en science médicale) se répartissent leur part de propriété de brevet et souvent s'organise pour les négociations du transfert de l'invention. En effet, il existe le plus souvent un accord entre organisme donnant mandat à un autre pour les représenter lors de négociation avec un industriel. Les négociations se traduisant par un contrat de licence, ayant pour objet de transférer et de faire exploiter par un industriel la technologie.

Tous les organismes ayant une mission de recherche participent à sa valorisation. Néanmoins, aujourd'hui, on peut noter que certains ont ten-

dance à vouloir faire de cette mission un monopole alors qu'elle devrait plutôt refléter la diversité des capacités des établissements de recherche. La diversité de la recherche est une garantie de qualité comme le montre la politique de valorisation de l'AP-HP.

### III – L'exemple d'une politique de valorisation : la valorisation à l'AP-HP

Depuis maintenant 15 ans, l'Office du transfert de technologie & des partenariats industriels (OTT&PI) est chargé de mettre en œuvre une politique et une action de valorisation, dans un souci constant d'intégration de l'innovation hospitalière et de la recherche clinique au sein du tissu économique.

Grâce à sa forte implication dans l'activité de recherche, sa capacité de détection et de valorisation des projets innovants, son soutien financier, ses réseaux de partenariats industriels et académiques et à sa taille critique, l'OTT&PI de l'AP-HP peut mener des actions de valorisation et de transfert de technologie avec pour objectif la mise à disposition de molécules ou de dispositifs médicaux destinés à améliorer la qualité des soins pour les patients.

L'OTT&PI a développé une politique d'excellence et d'obligation de résultats, ces premiers résultats encourageants ne sont que les prémices d'une valorisation proactive du fort potentiel de l'AP-HP aux côtés de ses partenaires académiques.

Les pouvoirs publics aujourd'hui attendent de l'hôpital une obligation de résultats, en matière de soin, comme en matière de recherche publique. La valorisation de la recherche et le transfert des technologies, des innovations des savoir faire vers les industriels s'inscrivent pleinement dans cette perspective et contribuent aussi à créer des ressources financières complémentaires qui peuvent contribuer à tenir l'équilibre budgétaire, ce qui constitue un objectif présidentiel pour 2012.

Pour renforcer cette approche et mettre en lumière l'excellence de la recherche et de l'innovation menée au sein de l'AP-HP, l'OTT&PI a créé un réseau de correspondants de valorisation « Covalo ». Leur mission est de sensibiliser localement les cliniciens et personnels non médicaux aux enjeux de la valorisation et d'accompagner tout porteur de projet innovant pour un développement optimal de son projet.

La création des Merri fait de la recherche clinique, de l'innovation et du transfert de technologie des enjeux importants pour les CHU notamment en termes de financements. Les brevets, les savoirs faire, les innovations médicales, les partenariats industriels, les créations d'entreprises ou les transferts de matériels biologiques, de données épidémiologiques sont désormais quantifiés finement pour être

valorisés au sein des Merri. Les publications scientifiques restent la première « valorisation » au sens de reconnaissance scientifique mais elle n'est pas suffisante pour avoir une vision réelle de l'activité d'innovation de l'hôpital. En intégrant l'innovation économique, la DHOS a intégré toutes les catégories de personnels hospitaliers potentiellement innovateurs. Ils ne publient pas tous dans des revues scientifiques.

Cette logique translationnelle est à l'œuvre tant au plan local qu'à tous les autres échelons pertinents de la gouvernance de l'innovation. L'Office du transfert de technologie travaille en étroite collaboration avec le pôle de compétitivité Medicen Paris Région, pôle mondial pour les hautes technologies pour le médicament et la santé dont l'AP-HP est un acteur de choix.

C'est dans ce cadre que sont noués des accords académiques et industriels de dimension internationale à l'occasion de projets collaboratifs labellisés par le Pôle et financés par l'État et les collectivités territoriales.

Le partenariat industriel est un choix stratégique judicieux, le public a besoin de privé, lui-même demandeur de l'expertise et de la spécificité des équipes cliniques de recherche et de soin de notre institution.

Depuis sa création, plus de 1.000 demandes de valorisation ont été reçues par cette structure dont plus de 490 sont des brevets déposés.

En 2001, une stratégie de diversification du portefeuille a été engagée. Des partenariats industriels ont été mis en œuvre sur la base de nouveaux outils conventionnels ont permis :

- l'augmentation du nombre de conventions de licence, le développement de conventions d'accès aux résultats d'études cliniques ;
- la standardisation et la professionnalisation des outils conventionnels notamment dans les collaborations de recherche et l'accès aux ressources biologiques.

### 1 – Actuellement l'AP-HP représente en matière de valorisation de la recherche

- 384 portefeuilles internationaux de brevets actifs (biotechnologies, diagnostic, biomatériaux, dispositifs médicaux, médicaments, génétique, thérapies cellulaires et géniques...) détenus en pleine ou copropriété avec ses partenaires académiques (Universités parisiennes et françaises, Inserm, Institut Pasteur, CEA, CNRS...) ou industriels ;
- 60 molécules issues de la R&D de l'Établissement pharmaceutique de l'AP-HP valorisables en tant que médicament orphelin (OMP) ou à destination pédiatrique (Puma) ;
- 101 technologies et « savoir-faire » protégés ;
- 45 logiciels déposés ;

- 29 marques et 17 modèles déposés ;
- 460 collaborations de recherche et partenariats industriels (fourniture de produits et/ou cofinancement des recherches cliniques et conditions d'accès ultérieures aux résultats de la recherche, dépôt de brevets issus des recherches et règles de publication) ;
- 29 contrats d'accès à des résultats d'essais cliniques et des bases de données.

### 2 – Depuis 2001, la valorisation de ce portefeuille par l'OTT&PI a permis les résultats suivants

- 130 licences actives (brevets et savoir-faire) mises en place avec des laboratoires pharmaceutiques, entreprises de dispositif médical ou sociétés de biotechnologies françaises et internationales ;
- 28 entreprises créées issues d'innovations des équipes de l'AP-HP et de ses partenaires académiques dont Biopredictive, Oligovax, Protexcel, LTK-Farma, Mauna Kea, Myosix, Archimmed, Nemedis, Mutabilis, Metagenex, Occlugel, Aterovax, ou, plus récemment Scarcell Therapeutics ;
- 3 millions d'euros de revenus annuels générés pour l'AP-HP par les licences d'exploitation. L'AP-HP s'attache à reverser la moitié de ces revenus aux inventeurs conformément au Code de la propriété intellectuelle, afin d'encourager cette dynamique de valorisation de l'innovation ;
- 4,9 millions d'euros de revenus annuels générés pour l'AP-HP par les contrats de recherche en partenariat avec l'industrie. L'intégralité des sommes perçues est reversée aux équipes hospitalières afin de mener leurs projets dans des conditions optimales.

### 3 – OTT&PI catalyseur de l'AP-HP acteur économique en création d'emplois

- Depuis 2003 : Organisation annuelle d'APinnov, des rencontres d'affaires entre porteurs de projets et entreprises en partenariat avec les acteurs économiques locaux (CCIP, ville Région) et les acteurs économiques (LEEM, SNITEM) année lors d'APinnov, les rencontres d'affaires entre porteurs de projets ;
- 28 entreprises créées sur la base d'innovation des activités d'innovation et de recherche hospitalière de l'AP-HP ;
- Partenariat avec les incubateurs d'entreprises publics et privés Paris Biotech Santé, Génopôle, Pasteur Biotop et Agoranov :
  - 11 entreprises issues de l'AP-HP ont été incubées à Paris Biotech Santé ;
  - 4 à la Génopole ;
  - 4 entreprises santé incubées par Agoranov non issues de l'AP-HP ont mis en place des partenariats de R&D avec l'AP-HP.

- Partenariats Paris Biotech Santé : sur 61 projets accompagnés par cet incubateur.

<ul style="list-style-type: none"> <li>– 51 sociétés créées</li> <li>– 478 emplois créés (chiffre 2007 en cours d'actualisation)</li> <li>– 21 levées de fonds pour un total de 65,6 M€</li> <li>1<sup>er</sup> tour : 18 pour 63,8 M€</li> <li>2<sup>e</sup> tour : 3 pour 1,8 M€</li> <li>– CA 2007 : 9,5 M€ (17 sociétés)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– 31 % des projets ont un membre de l'équipe AP-HP</li> <li>– 52,5 % des projets impliquent l'AP-HP (membres de l'équipe, collaborations scientifiques, collaborations de recherche, essais cliniques...)</li> <li>– 18 % de brevets sont AP-HP</li> </ul>
---	---

- Partenariat avec la pépinière d'entreprises Cochin :

- 9 sociétés hébergées ;
- 44,4 % des projets ont un membre de l'équipe AP-HP ;
- 2/3 des projets impliquent l'AP-HP (membres de l'équipe, collaborations scientifiques, collaborations de recherche, essais cliniques...).

#### 4 – Mise en œuvre de partenariats thématiques locaux : les plateformes de partenariat industriel

Regroupent sur un même site les ressources académiques, cliniques, et les acteurs industriels, au sein de centres et de réseaux d'excellence voués à l'innovation :

- « Onco-Hémato-Greffe » (sur le site de l'hôpital Saint Louis) ;
- « Handicap » (sur le site de l'hôpital Raymond Poincaré) ;
- « Allongement de la vie » (sur le site de l'hôpital Charles Foix).

Ces partenariats locaux permettent d'optimiser les collaborations entre organismes de recherche, équipes médicales et industrielles, au plus grand bénéfice de l'innovation et, *in fine*, des malades.

#### L'équipe

– 12 personnes sont au service des porteurs de projets au sein de l'OTT&PI. Organisée en 4 pôles : juridique (copropriété, création d'entreprise), partenariats (industriels et académiques, ingénierie de projets, pôles de compétitivité), *business developpe-*

*ment* (licences et développement de produits Ageps), collaborations de recherche (coll. biologiques, recherche clinique).

L'OTT&PI dispose des ressources et services administratifs, techniques, juridiques, et financiers de l'AP-HP pour toutes ses activités (plusieurs personnes dédiées).

– 40 Covalo au sein des hôpitaux de l'AP-HP en lien constant avec l'OTT&PI pour le *sourcing* et le suivi des projets.

#### IV – Conclusion

Comme le montrent les chiffres de l'AP-HP, la valorisation de la recherche et de l'innovation hospitalière prend de l'ampleur. La présence d'équipes dédiées professionnelles intégrées, dédiées au *sourcing* et à la valorisation est aujourd'hui indispensable aux CHU.

L'expertise de l'OTT&PI dans le domaine des sciences de la vie et de la santé a permis de constituer un réseau afin de pouvoir rechercher au mieux des partenaires industriels ou d'orienter les porteurs d'innovations s'ils le souhaitent, vers un Bio incubateur et notamment Paris Biotech Santé partenaire de l'AP-HP ou encore Agoranov, ainsi qu'auprès d'experts, de laboratoires spécialisés, d'investisseurs, de structures d'aide et de financement publics ou privés.

L'OTT&PI constitue un modèle de service de valorisation public, intégré, proactif en total support aux porteurs de projets et dédié à la maturation de leurs innovations pour optimiser la réussite des projets vers un transfert industriel ou la création d'une entreprise. 130 licences et 28 entreprises sont les fruits de 10 ans d'efforts de l'AP-HP, à professionnaliser la valorisation et le transfert de technologie. L'OTT&PI a développé une politique d'excellence et d'obligation de résultats, ces premiers résultats encourageants ne sont que les prémices d'une valorisation proactive du fort potentiel de l'AP-HP aux côtés de ses partenaires académiques. Une véritable révolution s'est mise en place lors de la création des pôles de compétitivité, elle intervient au sein de l'AP-HP afin d'allier, la compétitivité et l'excellence, synergies créatrices de valeur et d'emploi pour nos partenaires industriels et de fait pour le territoire francilien.

## AVIS

La CCIP a lancé un marché public ayant pour objet principal le recouvrement de créances pour l'ensemble des services et établissements de la Chambre de commerce et d'industrie de Paris (CCIP) et à titre accessoire la mise en œuvre d'enquêtes domiciliaires ou d'enquêtes de solvabilité du débiteur.

Ces prestations concernent 3 zones géographiques :

1 - recouvrement en France (Départements, régions et collectivités d'Outre-mer)

2 - recouvrement dans les États européens autres que la France [appartenant ou non à l'Union européenne (UE)]

3 - recouvrement dans les États d'Afrique, d'Amérique, d'Asie et d'Océanie.

L'avis de publicité de ce marché est publié au BOAMP et mis en ligne sur son site Internet ([www.boamp.fr](http://www.boamp.fr)). Le dossier de consultation peut être retiré et déposé sur le site Internet de la CCIP ([www.ccip.marches.cci.fr](http://www.ccip.marches.cci.fr)).

9006698

## PETITES ANNONCES

Tél. 01 44 32 01 50 / Fax 01 40 46 03 47

	La ligne H.T.
Offres d'emploi	6,50 €
Demandes d'emploi	5,50 €
Immobilier (achats, ventes, locations), cours et formation, ventes meubles, matériel bureau, véhicules	7,00 €
Associations-cessions, propositions diverses	6,50 €
Offres de services	8,00 €
Domiciliation	11,50 €
Annonces encadrées	(+ 15 % sur prix H.T.)
	T.V.A. : 19,60 %

### Demandes d'emploi

#### Divers

Sec. exp. sérieuse, motivée, autonome, DEUG Dt ENADEP **ch. poste à respons.**  
Tél. **06.87.82.03.82**

G002981

H. + 15 ans ancienneté cab. avocats  
**rech. CDI**, à temps complet, **assistant**.  
Libre de suite.  
Tél. **06.22.27.10.80**

G002991

GAZETTE DU PALAIS  
LE JOURNAL SPÉCIAL DES  
SOCIÉTÉS  
FRANÇAISES PAR ACTIONS  
DIRECTEUR HONORAIRE  
JEAN-GASTON MOORE  
DIRECTEUR DE LA PUBLICATION  
FRANÇOIS PERREAU  
DIRECTEUR DE LA RÉDACTION  
ÉRIC BONNET

DIRECTION  
12, PLACE DAUPHINE, 75001 PARIS  
TÉL. : 01 44 32 01 50  
FAX : 01 46 33 21 17  
E-mail :  
[redactiongp@lextenso-editions.fr](mailto:redactiongp@lextenso-editions.fr)

RÉDACTION  
33, RUE DU MAIL, 75081 PARIS CEDEX 02  
Tél. : 01 56 54 16 00  
Fax : 01 56 54 57 50  
E-mail :  
[redactiongp@lextenso-editions.fr](mailto:redactiongp@lextenso-editions.fr)

#### TARIFS 2009

PRIX TTC AU N°		
ABONNÉS	N° NORMAL	1,55 €
	N° SPÉCIAL	6 €
NON ABONNÉS	N° NORMAL	6 €
	N° SPÉCIAL	9 €
	+ FRAIS DE PORT	

#### ABONNEMENT/FRANCE ET U.E./UN AN

JOURNAL SEUL (PRIX TTC) :	285 €
RECUEILS + TABLE SEULS (PRIX TTC) :	315 €
JOURNAL, RECUEILS ET TABLE : PRIX TTC	425 €
JOURNAL ET CD-ROM (2 CD PAR AN) PRIX TTC	530 €

#### ABONNEMENT/ÉTRANGER/UN AN

JOURNAL SEUL	329 €
JOURNAL, RECUEILS ET TABLE	520 €
C.C.P. PARIS 213-93 J	

### Immobilier

#### Locations

**Loue 1 bureau de 18 m<sup>2</sup> + dép.**

Immeuble haussmannien

**Gare de Lyon - 75012**

Tél. **01.43.41.22.00**

[jacques.lang@avocat-conseil.fr](mailto:jacques.lang@avocat-conseil.fr)

L001565

**A louer bureau - 18 m<sup>2</sup> -**

Paris 6<sup>e</sup> - **place Montparnasse** -

possibilité de partager le bureau à deux et d'aménager un espace de secrétariat.  
Prix : 1.180 €.

Tél. **01.45.44.81.32**

L001566

### Recherches et ventes de collections

#### A vendre collection :

La Gazette du Palais (30 à 40 années), prix à débattre, volumes reliés avec les Tables.

Contact :

Tél. **01.47.83.86.66**

O000148

### Domiciliations



**N° 1 à PARIS**  
**SOFRADOM S.A.**  
**Domiciliations d'entreprises**  
PRÉSENT DANS LES 20  
ARRONDISSEMENTS DE PARIS  
RÉGION PARISIENNE. PROVINCE  
N° VERT : **0.800.008.088**  
[www.sofradom.fr](http://www.sofradom.fr)

K000003



## AGENCE ABAC

inscrit à la préfecture  
de police de Paris

agréé syndicat national  
des détectives

### 30 ANS AU SERVICE DES PROFESSIONS JUDICIAIRES

- Experts surveillance et filatures
- Contre espionnage industriel et commercial
- Détournement de clientèle - Contrefaçon
- Recherche de débiteurs et solvabilité
- Contrôle d'emploi du temps

Portable : **06.60.37.65.68**

**82, bld du Montparnasse - 75014 PARIS**

Tél. **01.40.47.07.02** - Fax **01.40.47.07.13**

**29, rue de Ponthieu - 75008 PARIS - Tél. 01.40.20.01.44**

**2, place Magenta - 06000 NICE - Tél. 06.60.37.65.68**

site : [abacgroupe.com](http://abacgroupe.com)

017

REPRODUCTION DES NOTES ET ARTICLES RIGOREUSEMENT INTERDITE.  
LA RÉDACTION DU JOURNAL N'EST PAS RESPONSABLE DES MANUSCRITS COMMUNIQUÉS.

#### ÉDITEUR

GROUPEMENT D'INTÉRÊT ÉCONOMIQUE

LA GAZETTE DU PALAIS

LE JOURNAL SPÉCIAL DES SOCIÉTÉS FRANÇAISES PAR ACTIONS

ADMINISTRATEUR :  
FRANÇOIS PERREAU

CONTRÔLEUR DE GESTION :  
JEAN-CLAUDE LESEUR

SIÈGE SOCIAL : 3, BLD DU PALAIS  
75180 PARIS CEDEX 04

R.C.S. PARIS 383 314 671

#### COMPOSÉ DE :

LA GAZETTE DU PALAIS - SOCIÉTÉ DU HARLAY  
S.A. AU CAPITAL DE 75.000 €  
P.-D.G. :

GILLES DE LA ROCHEFOUCAULD  
3, BLD DU PALAIS  
75180 PARIS CEDEX 04

SOCIÉTÉ DE PUBLICATIONS ET DE PUBLICITÉ POUR LES SOCIÉTÉS  
S.A. AU CAPITAL DE 216.000 €  
P.-D.G. : CHARLYNE LESEUR  
8, RUE SAINT-AUGUSTIN  
75080 PARIS CEDEX 02

#### Internet :

[www.gazette-du-palais.com](http://www.gazette-du-palais.com)

COMMISSION PARITAIRE DE PUBLICATIONS ET AGENCES DE PRESSE N° 0513 T 83097  
ISSN 0242-6331  
IMPRIMÉ PAR JOUVE, 11, BD DE SÉBASTOPOL, 75001 PARIS

DIRECTION ARTISTIQUE GRAPHIC DESIGN