

UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2004

N°

**Mémoire du diplôme d'études spécialisées
De pharmacie hospitalière et des collectivités**

Soutenu devant le jury interrégional

Le 19 octobre 2004

Par LAUTRIDOU Ronan

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 6 mai 1987 tient lieu de :

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

La Directive Européenne 2001/20/CE :
Enjeu économique ou Sécurité sanitaire ?

Président : M. le Professeur Alain PINEAU

Directeur de thèse : Mme le Docteur Geneviève PERROCHEAU

Membres du jury : M. le Professeur Pascal LE CORRE

M. le Professeur Alain TRUCHAUD

INTRODUCTION.....	7
-------------------	---

**Partie I DU CODE DE NUREMBERG A LA DIRECTIVE
EUROPENNE : UN SOUCI CONSTANT D'EVOLUTION9**

I Au niveau international.....	10
---------------------------------------	-----------

II Au niveau National : la loi du 22 décembre 1988 : un Avant et un Après ?.....	18
---	-----------

1) Avant la loi HURIET :	18
--------------------------------	----

2) Après la loi HURIET :	22
--------------------------------	----

III La loi HURIET : Une nécessaire évolution, tout en intégrant la nouvelle directive. ...	30
---	-----------

1) Le Rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS, 1992)	31
---	----

2) Le Rapport Mattei (1994)	31
-----------------------------------	----

3) Le Rapport HURIET (6 avril 2001).....	32
--	----

a) Le champ d'application de la loi est insuffisamment clair	33
--	----

b) Difficulté à qualifier les études avec ou sans bénéficiaire individuel direct.....	34
---	----

c) Demander une autorisation de lieu de recherche est compliquée	35
--	----

d) Remise en cause de la fourniture gratuite et systématique des produits en essai clinique	35
--	----

e) Le fonctionnement des CCPPRB n'est pas optimal.....	36
--	----

<i>Un pluralisme qualifié d'aléatoire</i>	36
---	----

<i>Le rôle hétérogène des CCPPRB</i>	38
--	----

<i>Mieux définir la place des CCPPRB</i>	40
--	----

<i>Mieux définir les relations avec les autorités</i>	40
---	----

Avec l'AFSSAPS	40
----------------------	----

Avec la DGS.....	41
------------------	----

<i>Réformer le financement des CCPPRB</i>	42
---	----

4) La plate-forme de propositions des sociétés savantes.....	43
5) Le Rapport Lemaire (septembre 2002).....	46
Partie II OBJECTIFS DE L'HARMONISATION DES BPC	48
I La directive européenne 2001/20/CE du 04 Avril 2001: Présentation	49
II Pour une plus grande protection des personnes ?.....	51
A) La législation sur les catégories particulières de personnes est renforcée	51
1) Concernant les mineurs.....	51
2) Concernant les incapables majeurs	55
B) Un rôle de plus en plus protecteur des CPP	59
1) Vers un comité plus scientifique.....	60
2) La balance bénéfice/risque : une évaluation plus pertinente	60
3) Tout en gardant leurs anciennes prérogatives.....	63
C) D'une personne objet à une personne partenaire de recherche	65
D) Une meilleure protection lors du déroulement de l'essai.....	66
1) En cas de Suspension de l'essai ou d'infractions : la notion de délai.....	66
<i>Cas suspension de l'essai (article 12)</i>	66
<i>Cas des infractions (article 12)</i>	67
2) Une pharmacovigilance européenne (article 16 et 17)	67
a) Notifier en respectant les délais (et le caractère inattendu).....	67
b) Une plus grande sélectivité dans les notifications	68
c) La mise en jeu des Comités de Protection	70
d) La mise en place d'une base européenne de données	71

III Pour faciliter et promouvoir les essais européens ?	74
A) Une procédure commune à suivre avant tout démarrage d’essai clinique.....	76
B) Une manière commune de conduire un essai clinique (cf.article 10)	79

Partie III IMPLICATIONS PRATIQUES POUR UN PROMOTEUR84

I Rappels.....87

A) Le promoteur.....	87
1) Définition	87
2) Ses rôles	87
3) Responsabilité civile et pénale (loi L1121-10).....	88
En matière civile (indemnisation)	88
En matière pénale (sanction).....	89
4) Remarques.....	89

II La demande d’autorisation et/ou de commencement d’essais cliniques90

A) La demande d’autorisation à l’Autorité Compétente.....	90
1) La réception du dossier de demande d’autorisation d’essai clinique par l’Autorité Compétente	90
2) Le listing des documents réceptionnés et l’évaluation de leur recevabilité.....	92
3) L’évaluation de la demande d’autorisation.....	93
4) Les réponses possibles de l’Autorité Compétente	94
B) La demande d’avis au Comité d’Ethique ou Comité de Protection (CPP)	95
1) La réception du dossier de demande d’autorisation d’essai clinique par le CPP.....	95
2) Le listing des documents réceptionnés et l’évaluation de leur recevabilité.....	96
3) L’évaluation proprement dite.....	96
4) La réponse du CPP	98

C) Points en suspend	98
III Les médicaments pour essais cliniques	99
1) Leur fabrication ou leur importation.....	100
2) Leur conditionnement ou reconditionnement et leur étiquetage.....	100
3) Leur contrôle pour une libération de lots	100
4) La fourniture des différents sites investigateurs, dans un ou plusieurs pays	101
5) Les Points en suspend	101
IV La Mise en place de l'essai dans un centre investigateur	101
V La Conduite de l'essai	101
A) Au sujet des Amendements substantiels survenant en cours d'essai	102
1) Arbre décisionnel	103
2) Présentation et Contenu de la proposition d'amendement (cf. article 9, §8b).....	104
3) Exemples d'amendements	104
B) Au sujet de la déclaration des Effets Indésirables Graves (cf. article 17).....	104
1) Quels Effets Indésirables Graves déclarés ?	104
2) Présentation et contenu de la déclaration des EIG	104
3) Arbre décisionnel	105
4) Le rapport annuel de sécurité	106
C) Au sujet du respect des BPC et des Inspections sur site (cf. article 15).....	106
VI La fin d'essai par suspension, arrêt anticipé ou fin normale	107
1) En cas de fin dite normale.....	108
2) En cas de fin dite anticipée	108
3) En cas d'arrêt dit temporaire.....	110

VII Contraintes liés à l'information des patients et la publication des résultats des essais	111
VIII La base Européenne de données EUDRACT	111
IX Les différentes étapes d'une recherche clinique	113
Conclusion	114
Bibliographie	116
Annexes	124

INTRODUCTION

Ayant effectué deux semestres d'internat en pharmacie hospitalière au Centre d'évaluation clinique du *CENTRE RENE GAUDUCHEAU* à Nantes en tant que faisant fonction d'attaché de recherche clinique, travailler sur la directive européenne 2001/20/EC concernant le rapprochement des dispositions relatives à l'harmonisation des essais cliniques en Europe, m'a paru d'actualité : bien que le thème soit étendu, et que les affaires réglementaires ne soient pas d'un abord facile, nous allons essayer d'en retirer les points importants.

Comme vous allez vous en rendre compte, cette directive, de son élaboration à sa mise en place au plus tard (et théoriquement) en Mai 2004 par tous les états membres de l'Union Européenne, a suscité de nombreuses réactions de la part des professionnels de la recherche clinique, d'autant plus qu'ils la considéraient comme une n-ième « usine à gaz » (Jaillon, 1999) dans un domaine déjà si contraignant sur le plan administratif. Ce terme n'est pas usurpé puisque cette directive est plutôt éclectique : elle traite aussi bien de la protection des sujets inclus dans des études cliniques que de la façon de conduire les études cliniques en Europe et de légiférer. Il est évident que tous les états membres ne sont pas égaux dans la manière de réaliser une recherche clinique, que ce soit en terme de droits des patients que de devoir des investigateurs. On comprend dès lors les inquiétudes de la viabilité de la recherche clinique en Europe face à une harmonisation interétatique imposée.

Néanmoins, ce qui peut faire gagner du temps dans l'évaluation clinique d'un nouveau médicament, est à la fois bénéfique pour les patients, mais également aux promoteurs, qui mettent ainsi un produit plus rapidement sur le marché.

Pour l'heure, nous pouvons essayer de répondre au travers de ce mémoire à cette question :

Pourquoi harmoniser ?

Pour renforcer la protection des personnes (donc la sécurité sanitaire), en garantissant le même niveau de protection dans tout état membre ; et nous verrons comment.

Ou au contraire pour faciliter et promouvoir les essais européens, dans un contexte à court terme de libre circulation des produits et plus lointain « d'une plus grande compétitivité.

Auparavant, un historique de la recherche clinique dans le monde et en France nous rappellera son évolution.

Enfin, pour ne pas être trop théorique, une dernière partie tentera de recenser, les *conséquences* pratiques, d'une telle directive pour un promoteur qui peut-être le centre René Gauducheau.

Partie I

DU CODE DE NUREMBERG A LA DIRECTIVE EUROPENNE : UN SOUCI CONSTANT D'EVOLUTION

De 1947 à 2001, la recherche biomédicale sur l'homme a été encadrée par différents textes, plus ou moins éthiques et contraignants : c'est ce que nous allons rappeler dans cette partie, d'abord sur le plan international et ensuite en France.

I Au niveau international

Au cours de l'histoire, l'expérimentation humaine, tout en s'avérant nécessaire pour améliorer les connaissances thérapeutiques et non thérapeutiques, a vu son image ternie par la révélation de scandales affectant la dignité humaine.

Parmi eux, on peut citer, suite aux lois raciales de Nuremberg des années 1930 en Allemagne, les recherches qu'ont effectuées les médecins nazis dans les camps de concentration : comme « assassiner des enfants tziganes pour étudier leurs yeux », « injecter des substances caustiques dans les organes génitaux de plusieurs centaines de femmes juives pour observer les effets produits » ou encore « faire mourir de froid des prisonniers pour mesurer et étudier leur temps de survie » (Cambillau, 1997).

Bien que l'expérimentation sur l'homme soit aussi ancienne que la médecine elle-même, elle ne doit pas être banalisée, même si la médecine du temps d'Hippocrate se fondait sur l'observation, mais pas du tout sur l'expérience.

C'est d'ailleurs Claude Bernard qui introduisit la méthode expérimentale en médecine à la fin du 19ème siècle et le début du 20ème siècle (1865) avec tout son corollaire de problèmes éthiques. Il est vrai que, pour connaître le vivant, il faut nécessairement observer et expérimenter sur le vivant. Mais il faut une méthodologie irréprochable sans occulter la pénibilité des moyens utilisés pour parvenir aux résultats ni l'acceptation de l'expérimentation même à des fins purement cognitives, c'est à dire acquérir ou développer des connaissances que l'on pourra généraliser mais qui ne seront pas directement bénéfiques au patient (Cambillau, 1997).

Bien loin de ces considérations, les horreurs nazies eurent cependant pour conséquence immédiate l'élaboration, en 1947, au cours du procès de ces médecins allemands par le tribunal de Nuremberg, d'un code.

Ce code de Nuremberg (annexe 1) énonce 10 règles fondamentales à respecter lors de toute expérimentation. Il ne condamne pas l'expérimentation sur l'homme, reconnue indispensable, mais la façon de la faire. Ces règles devinrent la base de l'éthique moderne en matière d'expérimentation sur l'homme, avec l'absolue nécessité du consentement et son caractère volontaire.

Par la suite, ce code servira de base de travail à l'élaboration de la fameuse déclaration d'Helsinki.

Il faut cependant attendre Juin 1964, pour que l'Association Médicale Mondiale (l'AMM) ou WMA (World Medical Association), adopte, au cours de sa 18^{ème} assemblée, la déclaration d'Helsinki (annexe 2), la WMA étant une organisation internationale privée fondée le 17 septembre 1947 après la réunion de 27 médecins de différents pays, à Paris, et qui s'est substituée à l'APIM (Association Professionnelle Internationale des Médecins) en juillet 1945, à la fin de la guerre. Ce texte, bien que sans incidence sur la législation des états, est constitué de 32 principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains ; il sera considéré comme fondamental par la communauté médicale et restera un texte de référence en inspirant la législation (Cambillau, 1997). Mais attention, ce n'est qu'une règle éthique à bien différencier d'une règle juridique et déontologique.

Pour rappel, l'irrespect d'une règle éthique engendre le trouble de conscience, l'irrespect d'une règle déontologique est soumis au jugement des pairs (éventuellement constitués en instance disciplinaire), (et) l'irrespect d'une règle de droit relève des juridictions civiles ou pénales. De la même manière, une règle éthique montre au chercheur où est son devoir ; une règle juridique assure des droits au sujet et ouvre (donc) la possibilité de sanctions (Demarez et Husson, 1998).

Quoiqu'il en soit, cette déclaration d'Helsinki sera régulièrement révisée : la première version amendée date d'octobre 1975 à Tokyo (au cours de la 29^{ème} assemblée générale), la deuxième date d'octobre 1983 à Venise (35^{ème} assemblée générale), la troisième date de septembre 1989 à HongKong (41^{ème} assemblée générale), la quatrième date d'octobre 1996 à Somerset West (Afrique du sud, 48^{ème} assemblée générale) et la cinquième version date d'octobre 2000 à Edinburgh (52^{ème} assemblée générale).

Il faut bien comprendre que « ces règles ont été rédigées seulement pour éclairer la conscience des médecins du monde entier. Ceux-ci ne sont pas exemptés de leur responsabilité pénale, civile, et déontologique à l'égard des lois et règles internes de leur propre pays » (Lechopier, 2002).

Malgré tout, le code de Nuremberg et la déclaration d'Helsinki n'eurent aucun effet en Amérique du nord. C'est suite aux révélations d'un médecin américain en 1966 et à une demande populaire de plus en plus importante que le gouvernement américain créa en 1973 la 'National Commission for Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research' (Commission Nationale pour la Protection des Sujets dans le cadre de la Recherche Biomédicale et Behavioriste).

Celle-ci publia alors, suite à un travail de 4 longues années, le rapport BELMONT (18 avril 1979) : il cherche à résoudre les problèmes éthiques liés à la conduite de la recherche avec des sujets humains. Pour cela, il énonce 3 principes fondamentaux de l'éthique de la recherche, et explique les exigences qu'ils entraînent : principe de respect de la personne (autonomie), consentement libre et éclairé, protection des personnes qui ne sont pas autonomes, principe de bienfaisance, ne pas faire de mal, maximiser les avantages et réduire les risques pour l'individu et la société, justice, égalité dans le partage des bénéfices qu'apporte la recherche et équité quant au partage à l'avancement de la science. Il propose des méthodes pour évaluer les risques et les avantages, afin d'éviter que cette évaluation se fasse de façon arbitraire et enfin distingue la recherche clinique de la pratique et de la pratique non validée (utilisation de moyens qui n'ont pas été mis à l'épreuve).

Bien que ce soit un document d'origine américaine, il aura une influence profonde sur toute l'éthique de la recherche, et a grandement influencé les textes internationaux et les politiques des autres pays.

Cependant s'assurer de la protection des personnes, quelque soit les conditions expérimentales, et au travers de textes éthiques, est nécessaire mais pas suffisant.

En effet, les différents textes internationaux n'organisent en rien les recherches. Il a fallu définir les modalités d'exécution des recherches chez l'homme, sous la forme de Bonnes Pratiques Cliniques, celles-ci s'inscrivant alors plus dans une démarche de type Assurance Qualité .

Les Bonnes Pratiques Cliniques (1987)

Ces bonnes pratiques cliniques s'imposent donc, dans la mesure où « l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de nouvelles molécules se base sur des données issues d'essais cliniques ». En effet, la lecture, l'examen de documents, articles *fournis par un promoteur* pour évaluer l'intérêt d'un nouveau médicament ne sont pas suffisants.

La qualité de ces données est le facteur déterminant pour une autorisation de mise sur le marché, surtout pour l'impact potentiel sur la santé publique. Elles doivent donc être recueillies de manière identique et coordonnée.

Dès lors, comment s'assurer que les données recueillies sont crédibles et que les essais cliniques sont conduits correctement ?

Pour faire face à ce problème, il a fallu mettre en place des procédures à respecter tout au long d'un essai clinique. En effet, on ne pourrait pas se fier uniquement au jugement du clinicien sur sa propension à respecter de bonnes pratiques : l'évaluation rétrospective des données est précédée d'une évaluation prospective et suivie d'un audit.

Les bonnes pratiques cliniques font partie intégrante de ce scénario, et jouent un naturel et très important rôle (Hvidberg, 1993).

D'autre part, ces nouveaux médicaments destinés à être commercialisés le seront dans le plus grand nombre de pays possible : dès lors, on voit l'intérêt d'harmoniser la manière de conduire un essai clinique et donc de réclamer des procédures internationales : la duplication du travail, de différents standards, et des priorités 'locales' devraient être idéalement évitées et les données devraient être mutuellement reconnues (Hvidberg, 1993).

Les BPC sont donc devenues institutionnelles et sont passées dans les mœurs. Il faut cependant rappeler qu'elles n'interfèrent en rien sur la pratique clinique quotidienne ou sur les relations médecins/ malades. D'ailleurs, le terme bonne pratique de recherche clinique ou bonne pratique d'essais cliniques, cité par Hvidberg, aurait peut-être été plus judicieux pour éviter des

confusions. On emploie même le terme de GPMP qui signifie : « **Good Clinical Practice for trials on Medicinal Products** » souvent réduit à GCP.

Devant cette idée d'imposer un cadre unique à tous dans la conduite d'un essai clinique, les bonnes pratiques cliniques ont fait l'objet d'une harmonisation mondiale dans le cadre d'un processus dénommé **ICH** (International Conference on **H**armonisation).

Ces recommandations, rappelons-le adressées aux promoteurs, ont été rédigées par les autorités d'enregistrement, en concertation avec des représentants ou des experts des firmes pharmaceutiques, en premier lieu selon des initiatives *nationales* puis au niveau du Comité des Spécialités Pharmaceutiques (CSP) de la Communauté Européenne et enfin dans le *mouvement* de l'ICH (Demarez et Husson, 1998). Le processus ICH est initié lors de la première conférence, qui s'est tenu à Bruxelles en novembre 1991 (ICH1), puis Orlando en 1993 (ICH 2), au Japon, en 1995 (ICH 3), à Bruxelles en 1997 (ICH 4), à San Diego en 2000 (ICH 5) et au Japon en 2003 (ICH 6). Le secrétariat de l'ICH est assuré par la Fédération Internationale des Producteurs Pharmaceutiques : IFPMA. Un comité de direction, composé de 14 membres, se réunit plusieurs fois par an : il lui appartient de décider des matières à traiter et de superviser l'état d'avancement de leur harmonisation (Brunet, 2000).

Les 3 grands pôles de recherche mondiale que sont les USA, l'Europe et le Japon ont chacun constitué des groupes d'experts scientifiques : ils développent en commun un projet de document sur le sujet que leur a proposé le comité directeur.

Après l'obtention d'un consensus, le projet est alors soumis à consultation dans les 3 régions de l'ICH. Des éventuelles remarques ou suggestions permettent alors d'enrichir le texte. Ce texte consolidé est alors adopté par le comité directeur qui annonce l'entrée en vigueur des recommandations (Brunet, 2000).

Le but de ce processus est d'établir un accord international sur les exigences en matière d'enregistrement entre l'Europe, les Etats-Unis et le Japon (Juillet, 1999).

Cet accord aboutit à la publication de *guidelines* ou directives qui affectent de manière ponctuelle les réglementations déjà en vigueur des pays.

Elles essayent de mettre sur le même plan des exigences techniques et des exigences réglementaires avec pour but « l'acceptation mutuelle des données ».

Autrement dit, le but de cette conférence est d'émettre des recommandations permettant une harmonisation des pratiques professionnelles et des exigences administratives en matière d'enregistrement des médicaments (Demarez et Husson, 1998) : une façon de penser qui devient une attitude de travail lors de la conduite d'essais chez l'homme (Sweatman, 2003).

Mais sur quels sujets portent ces recommandations ?

Elles « définissent les données techniques et pharmaceutiques (qualité), toxico pharmacologiques (sécurité, innocuité) et cliniques (efficacité) requises lors d'une demande de mise sur le marché d'un produit pharmaceutique ».

Les sujets traités sont les suivants :

« **En matière de qualité** : la validation des procédés pharmaceutiques, le niveau acceptable d'impuretés spécifiques, la stabilité des produits, le type de spécifications auxquelles ils doivent se conformer ».

« **En matière de sécurité/innocuité** (études animales), les études pharmacocinétiques et toxico cinétiques, la détermination du caractère carcinogène éventuel d'un médicament, sa toxicité génique, son effet sur l'appareil reproducteur ».

« **En matière d'efficacité (études cliniques)**, l'ampleur des études requises, les modalités de pharmacovigilance en phase clinique et après commercialisation, le contenu et le format des rapports d'études cliniques, les *bonnes pratiques cliniques*, l'évaluation du produit dans des catégories particulières de la population , l'impact des facteurs ethniques sur l'utilisation des résultats d'études effectuées, les données statistiques requises, la définition de groupes témoins, la relation entre la dose administrée et l'efficacité ».

Ces directives sont donc rédigées sur les 3 parties du dossier : pharmaceutique, toxicologique et clinique (Juillet, 1999).

« *Au travers des sujets traités*, les objectifs, qui sont donc de s'assurer que les droits, la sécurité, le bien-être des sujets participant à l'essai sont protégés, de s'assurer que les données de l'essai sont crédibles, de mettre à disposition des standards uniques, permettant de faciliter la reconnaissance mutuelle des données cliniques, et faire en sorte que les BPC soient suivies lors d'essais cliniques destinés à être soumis aux autorités réglementaires, doivent tenir compte d'un **certain nombre de grands principes** » (Juillet, 1999).

Il s'agit de respecter les principes éthiques énoncés par la déclaration d'Helsinki, que la balance bénéfice/risque soit favorable pour le patient, que ses droits, sa sécurité, et son bien-être ne soient pas occultés par des intérêts personnels et scientifiques, ' que tout ce qui n'est pas éthique n'est pas scientifique' (d'ou l'intérêt d'un avis d'un comité d'éthique), que l'étude soit conduite par un médecin dûment qualifié, que le recueil et la conservation des données respectent l'anonymat des participants et enfin que les produits à l'essai soient fabriqués selon les bonnes pratiques de fabrication, le tout nécessitant la mise en place de systèmes d'assurance qualité.

Comme on peut le constater, ces bonnes pratiques restent tout de même éclectiques : c'est un savant mélange entre d'une part des recommandations techniques pour les promoteurs et d'autre part « de bonnes manières » à respecter vis à vis des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales pour garantir les **droits**, la sécurité et le *bien-être* (terme assez vague soit dit en passant), qui doivent de surcroît prévaloir sur les intérêts personnels !!

Ainsi, les BPC n'organisent pas des rapports entre les chercheurs et les sujets de recherche considérés comme personnes, mais des *modalités d'intervention* où le sujet de recherche est objet de règles et non titulaire de droits (Demarez et Husson, 1998). Autrement dit, les sujets sont l'objet de sollicitude mais on ne leur demande pas leurs avis sur les règles du jeu. Les BPC explicitent les devoirs de tout chercheur, et par extension des promoteurs mais ne prennent pas en compte les droits des personnes, qui peuvent les prémunir de toutes dérives des deux protagonistes que sont le médecin et maintenant le promoteur.

Malgré tout, « l'origine et la construction de ces BPC version ICH concrétisent une rupture malgré l'apparente immuabilité de la situation de l'essai clinique au cours de ces 50 ans (1947 à 1997) » (Demarez et Husson, 1998).

De l'autorisation de pratiquer une recherche clinique chez l'homme en dehors de tout soin /bénéfiques pour le patient, s'est imposé ensuite l'œil avisé (ou non) d'un comité indépendant et enfin l'intervention (encadrée par des BPC) d'une firme pharmaceutique dans la relation médecin/malade. On assiste donc progressivement à un glissement des responsabilités du médecin vers le promoteur, qui en cas de faute grave, se verrait sanctionné beaucoup plus sur le plan économique par le rejet d'une AMM que sur le non respect des règles « éthiques » qui restent du domaine médical.

Le problème reste donc de faire cohabiter un monde médical et un monde industriel qui n'ont par essence pas les mêmes intérêts si ce n'est le patient lui-même.

De règles plus ou moins éthiques établies pour des médecins, on a évolué vers des bonnes pratiques pour étendre leur champ d'action vers un 2^{ème} intervenant, le promoteur, ces BPC étant plus adaptées. Quoiqu'il en soit, la *conscience morale du chercheur* n'est plus le facteur essentiel de la protection des personnes impliquées dans les recherches cliniques (Demarez et Husson, 1998).

Continuer dans une *logique de devoir* pour les médecins et les promoteurs vis à vis des personnes incluses dans des essais et non pas de *droits* pour ces mêmes patients n'a plus lieu d'être depuis que les états de la CEE ont adhéré au Pacte International relatif aux Droits Civils et Politiques (16 décembre 1966, ONU/ entrée en vigueur le 23 mars 1976), qui obligera les pays à légiférer sur la défense des personnes participant aux essais. Confier des droits mais aussi des devoirs aux patients permet alors de rétablir les rapports de force entre les 3 protagonistes de la recherche clinique : le promoteur, l'investigateur et les sujets de recherche.

Malgré la mise en place de nombreux textes, de graves manquements persistent, même jusqu'à un passé récent, sous prétexte que « **la fin justifie les moyens** » : URSS de 1960 à 1990 dans les goulags ou l'eugénisme en Suède de 1935 à 1970.

II Au niveau National : la loi du 22 décembre 1988 : un Avant et un Après ?

1) Avant la loi HURIET :

En France, le problème posé par la recherche sur l'être humain est récurrent : avant la promulgation de cette fameuse loi, le médecin chercheur ne se contentait que du consentement implicite du patient, sous couvert du soin : la morale médicale, la jurisprudence et le code de déontologie n'admettaient l'expérimentation humaine qu'à la condition qu'elle soit entreprise dans le but de soigner le patient sur lequel elle était pratiquée. L'essai clinique associait, nécessairement un acte de soin et un acte de recherche. Cela excluait (donc) les investigations ne comportant pas de perspective thérapeutique... (Bouvenot et Vray, 1999).

Sous couvert de l'invocation rituelle de la déclaration d'Helsinki (1964), les pratiques étaient loin de la respecter. Mis à part l'ambiguïté dans la distinction du soin et de la recherche, le statut de la personne se soumettant à une recherche biomédicale était loin d'être mieux considéré : le patient était estimé peu apte à se déterminer, de par sa maladie et sa méconnaissance des choses de la médecine (Demarez et Husson, 1998).

« C'est à l'homme de science de *juger objectivement* la possibilité d'un essai thérapeutique, de mesurer la marge tolérable ou non du risque thérapeutique, et de confronter ensuite le malade avec les données exactes du problème... la valeur du consentement est toujours *relative*. La déclaration d'Helsinki prévoit d'ailleurs que le malade doit être informé dans la *mesure du possible et compte tenu de sa psychologie* » (Demarez et Husson, 1998).

Autrement dit, le patient devait faire entièrement (ou aveuglément ?) confiance à son médecin chercheur et on ne lui demandait pas son avis ou plutôt son consentement.

L'absence de législation afin de distinguer clairement ce qui appartenait aux soins et ce qui n'en était plus conduisait non seulement à un vide juridique (un état de non droit) mais n'empêchait pas, pour autant, les essais sans bénéfices thérapeutiques, qui étaient pratiqués de façon plus ou moins officielle mais déontologiquement et juridiquement '**sanctionnable**' (Demarez et Husson, 1998).

Même la mise en place, au début des années 80, de comités indépendants était l'arbre qui cache la forêt : ces comités étaient d'une part non respectueux d'un pluralisme et d'autre part n'étaient pas si indépendants que cela.

Pourtant , une directive européenne (CEE 75/318) datant du 20 Mai **1975**, « relative au rapprochement des législations concernant les essais de spécialités pharmaceutiques » indiquait que l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché d'un nouveau médicament était subordonnée entre autre à la conduite d'études pharmacologiques et pharmacocinétiques chez l'homme (études que l'on qualifie de phase I et pratiquées dans la majorité des cas chez le volontaire sain), donc des études sans bénéfices directs ou thérapeutiques pour lui ; ce qui n'était pas, par principe (cf. déclaration d'Helsinki II), défendu mais non défendable juridiquement.

D'autre part, la France avait **ratifié** le Pacte International des Droits Civils et Politiques (le 25 juin 1980), qui devait ouvrir des droits aux patients afin de sanctionner les fautes.

Avant 1988, il y avait donc une contradiction entre les pratiques (officieuses) et l'état du droit (essais à la fois rendus obligatoires pour l'AMM, et illégaux sur le plan juridique au regard de la protection des personnes). La législation sur les médicaments s'opposait donc à l'état du droit français. Il faut bien rappeler qu'en préambule de la déclaration d'Helsinki, il était précisé que les médecins du monde entier ne sont pas exonérés de leur responsabilité pénale, civile et déontologique, à l'égard des lois et règles internes de leur propre pays .

Mais qu'en est-il en l'absence de « lois et règles internes » clairement établis sur l'expérimentation humaine ? Le médecin- chercheur s'exposait alors au chef d'accusation de coups et blessures au regard du code pénal, ce qui expliquait que les médecins avaient une conception biaisée et étendue du secret médical et qu'ils y englobaient la recherche (Cambillau, 1997).

En 1987, en France, paraissaient les Bonnes Pratiques Cliniques à l'intention des promoteurs et par conséquent aux médecins- chercheurs. Elles visaient à répondre au besoin de normalisation des pratiques, ***indépendamment de toute intervention législative*** (Lechopier, 2002). Un an plus tard, le 22 décembre 1988, était promulguée une loi sous l'impulsion du sénateur Claude HURIET et de Franck SERUSCLAT qui donnait alors un « cadre légal, législatif aux essais

cliniques déjà exigés pour le dossier d'autorisation de mise sur le marché » (Bouvenot et Vray, 1999) : l'expérimentation humaine sortait alors de la clandestinité.

Mais la genèse de cette loi ne s'est pas faite en quelques jours ; nous ne reviendrons pas sur son histoire, ce n'est pas l'objet de cette thèse, mais on peut dire que l'origine de la loi HURIET se trouve dans le problème des *volontaires sains*.

Dès le départ, l'industrie pharmaceutique s'est opposée avec une grande vigueur à ce que cette loi couvre l'**ensemble** des essais cliniques : elle réclamait une autorisation législative des essais sur *volontaires sains* (donc les essais de phase I), ni plus ni moins , tout d'abord pour ne pas subir une contrainte légale sur tous les essais de médicaments, y compris les essais cliniques thérapeutiques . Ensuite l'introduction de comités dont l'avis serait nécessaire pour mener une recherche suscitait des sentiments *ambivalents* : d'une part, l'industrie voyait d'un bon œil ces comités, parce qu'au fond, c'était une manière de faire progresser les réglementations vers ce qu'ils demandaient à savoir des essais légitimes sur volontaires sains, mais d'autre part s'inquiétait d'une possible incompétence de ces mêmes comités (Lechopier, 2002).

Par ailleurs, J. DANGOUMEAU, en 1987, regrettait que la loi ne s'oriente pas vers un traitement de la question des essais sur *malades* (Lechopier, 2002) : il justifiait cette crainte par cette phrase : « l'opinion publique posera obligatoirement la question des **malades**, lorsqu'on lui parlera des volontaires sains (...) Les français confondent volontiers l'essai sur le volontaire sain qu'ils connaissent mal, avec l'essai sur le malade dont ils ont tous plus ou moins entendu parler. Leur crainte vient beaucoup plus du problème des malades que du problème des volontaires sains (...) ce que l'on craint surtout, c'est d'aller à l'hôpital et d'être un *cobaye sans le savoir* ... » (Lechopier, 2002).

Toujours est-il que le passage de principes éthiques à une loi proprement dite, comme le souligne le Comité Consultatif National d'Éthique (CCNE) dans son **avis n° 58**, « explique que des changements se dessinent dans la **relation médecin-malade** : l'évolution en cours peut-être décrite comme passage d'une ambiance de paternalisme éclairé, où il était entendu que le médecin décide plus ou moins unilatéralement de ce que doit être le bien du patient, et l'*impose*, à

une ambiance plus *contractuelle* , où le médecin *tient compte* de ce que le patient considère comme son bien, et *négoce* avec lui les modalités de son intervention ».

On peut même analyser cette obligation de légiférer comme un échec de l'éthique médicale (Lechopier, 2002) bien qu'il paraisse difficile d'être aussi catégorique, les industriels ne pouvant se satisfaire de simples principes éthiques pour mener dans les règles un essai clinique ou se défendre en cas de litiges ou de conséquences sur les personnes qui participent à une recherche : légiférer semblait donc inéluctable.

Mais l'angle sous lequel le législateur a présenté cette loi à l'opinion publique est remarquable : l'habileté politique a été de dire : ce n'est pas une loi pour autoriser la recherche – on s'affranchit donc en apparence de distinguer recherche et soin- , c'est une loi pour protéger les personnes dans les recherches , ce qui la rendait plus défendable devant une opinion publique (Lechopier, 2002) : en d'autre terme, on se place du point de vue de la personne et on démontre au combien il est utile de légiférer (statuer) sur son sort en lui octroyant des droits .

Cela n'a toutefois pas empêché cette loi de s'inspirer largement des textes éthiques internationaux.

« L'autre intérêt de cette démarche est que la loi dite HURIET-SERUSCLAT (...) en organisant *non pas* ce que l'on peut entendre par recherche biomédicale *mais* la protection des personnes sollicitées pour y participer... respecte ainsi **la liberté d'entreprise du promoteur** et de **l'investigateur** : elle prévoit dans quelles circonstances le médecin n'est pas punissable lorsqu'il porte atteinte à autrui dans d'autres buts que celui de le soigner » (Lechopier, 2002).

Elle sépare donc la recherche et le soin au travers du bénéfice ou pas du patient et impose ainsi indirectement des conditions ou contraintes aux médecins et promoteurs.

Au final, chaque protagoniste possède son code de conduite :

- Le code de déontologie médicale ou principes éthiques pour le médecin
- Les BPC et BPC-ICH pour les promoteurs
- La loi HURIET pour l'ensemble des acteurs, y compris les personnes

Des manquements au code de déontologie entraînent des sanctions du conseil de l'ordre, les promoteurs sont punis « économiquement » par le rejet de leur demande d'AMM, et la loi HURIET ouvre des droits aux personnes et des devoirs aux promoteurs et investigateurs.

Le patient prend donc une place prépondérante avec un droit de regard sur sa condition « d'expérimenté ».

2) Après la loi HURIET :

Cette loi a donc enfin fourni un cadre légal à l'expérimentation sur l'homme.

Pour bien comprendre ultérieurement les causes et les conséquences de la directive sur la recherche biomédicale, il est nécessaire de décrire plus précisément cette loi.

Elle fait partie intégrante du code de la santé publique (le livre II bis) et comprend 23 articles : de l'article L209-1 à l'article L209-23 du Code de la Santé Publique (CSP). Ces articles sont eux-mêmes rassemblés par titres :

Le *titre Ier* concerne les Dispositions Générales : L209-2 à L209-8

Le *titre II* concerne le consentement : L209-9 à L209-10

Le *titre III* concerne les dispositions administratives : L209-11 à L209-13

Le *titre IV et IV bis* concernent les dispositions particulières : L209-14 à L209-18

Le *titre V* concerne les sanctions pénales : L209-19 à L209-21

Le *titre VI* concerne les dispositions diverses : L209-22 à L209-23

Premièrement, cette loi distingue 2 grands types d'essais : ceux avec Bénéfice Individuel *Direct* (= BID) et ceux Sans Bénéfice Individuel *Direct* (ou SBID).

Les essais avec bénéfice permettent « d'évaluer tout en soignant » à l'inverse des essais SBID, qui n'ont *a priori* aucun intérêt pour la personne qui y consent (*a priori*, car on ne peut en être complètement sûr) mais un intérêt plus scientifique et une dimension plus collective **à long terme**.

On remarque déjà ici qu'on ne distingue pas la recherche en fonction de **l'état de santé** de la personne : qu'elle soit malade ou en bonne santé, elle doit de toute façon être au préalable consentante.

Cette distinction entraîne un certain nombre de conséquences pratiques pour qui souhaite initier une recherche.

Le fait d'étiqueter une recherche sans bénéfice individuel direct impose que le lieu où va se dérouler cette recherche soit agréé, qu'une visite médicale préalable de la personne soit effectuée, qu'elle possède une couverture sociale et qu'elle soit inscrite sur le fichier national des volontaires sains afin de contrôler si elle ne dépasse pas le nombre annuel d'essais autorisé.

La réparation d'un éventuel préjudice sera également différente : pour les essais SBID, le régime est celui de la responsabilité **sans** faute, c'est à dire que la personne victime n'aura pas à démontrer qu'une faute a été commise par le promoteur pour être indemnisée. L'existence d'un lien de causalité entre le préjudice du patient et la recherche suffit à déclencher l'indemnisation).

Pour les essais avec bénéfice, c'est le régime de la *présomption* de faute qui fait foi.

Il est donc obligatoire pour le promoteur de souscrire une assurance particulière.

On mesure dès maintenant l'importance de bien qualifier une étude : cela s'effectue par *élimination* : tout essai qui ne présente pas d'espérance d'intérêt personnel pour la personne participant est qualifié SBID. En terme de protection, il est – même - préférable d'étendre au cas douteux le régime de l'essai sans bénéfice individuel (Bouvenot et Vray, 1999).

Nous verrons plus tard qui à la charge de qualifier les études avec ou sans bénéfice.

Ces mesures plus contraignantes pour les essais SBID s'expliquent par le fait que ces études ont été ressenties par le législateur comme présentant un plus grand risque (Bouvenot et Vray, 1999).

Deuxièmement, cette loi définit clairement les protagonistes de la recherche : les personnes qui se prêtent à des recherches, dont le consentement formel est requis, l'investigateur, personne physique dirigeant et surveillant la recherche et qui est obligatoirement médecin et enfin le promoteur, personne physique ou morale prenant l'initiative du projet, sur qui pèse la responsabilité (financière) des conséquences dommageables de la recherche et une obligation d'assurance (Cambillau, 1997).

De plus, la loi ne considère pas les personnes qui se prêtent à ces recherches de la même façon. Elle distingue des catégories particulières, considérées comme plus fragiles : les femmes enceintes, parturientes, ou allaitantes, les personnes privées de liberté, les malades en situation d'urgence, les aliénés, les **mineurs** et les **majeurs protégés**. Chez ces personnes, seuls les essais **avec** un bénéficiaire peuvent être proposés, les recherches **sans** BID n'étant admises que si elles ne présentent aucun risque sérieux prévisible pour leur santé, sont utiles à des personnes présentant les mêmes caractéristiques d'âge, de maladie ou de handicap et ne peuvent être réalisées autrement. Autrement dit ces conditions sont drastiques.

Troisièmement, cette loi prend en compte le *principe du consentement* de la personne, énoncé dans la déclaration d'Helsinki. Ce consentement est même qualifié de « libre, exprès et informé ».

'*Libre*' dans le sens où la personne ne doit subir aucune contrainte, '*exprès*' dans le sens où il doit être ferme, exprimé clairement, formulé et non présumé (\neq tacite) et '*éclairé*' impose que la personne ne consente pas sans être au préalable informée des tenants et aboutissants de la recherche.

D'ailleurs, cette information doit être « claire, **approximative**, intelligible et loyale ».

Le terme « approximatif » ne doit pas être choquant : ainsi, il faut retenir schématiquement que la démarche du consentement informé a, pour le **législateur essentiellement**, pour but d'ouvrir des droits à la personne **et** de créer des obligations ou devoirs à l'investigateur et au promoteur L'existence d'un document **écrit**... aura, en cas de contentieux, *valeur de preuve* quant au déroulement de la procédure vis-à-vis des dispositions légales, quant à la réalité du consentement et au contenu de l'information (Bouvenot et Vray, 1999). Ce document écrit permet aussi d'attirer l'attention sur le caractère particulier de ce type de traitement.

Donc l'attitude des médecins investigateurs qui justifiaient, avant cette loi, de ne pas rechercher systématiquement le consentement spécifique par l'inaptitude culturelle et émotionnelle des patients français à considérer objectivement la situation expérimentale, n'avait plus lieu d'être (Demarez, 2003).

Le fait que ce consentement soit écrit pose le problème de sa nature en tant que telle : Peut-on le considérer comme un contrat ? Il faut répondre non à cette question car la personne peut se dégager à tout moment sans avoir à fournir de motif, la rupture n'ayant aucune conséquence juridique : l'engagement de la personne n'a aucun caractère d'irrévocabilité (Bouvenot et Vray, 1999). C'est là une autre caractéristique de ce consentement qu'il est important de souligner. On pourrait de ce fait se poser la question sur les conséquences autres que juridiques de ce consentement explicite sur la relation médecin –malade : mais ce n'est pas le propos.

Par ailleurs ce consentement revêt un caractère particulier pour **certaines catégories de personnes** citées plus haut : en l'occurrence, les *mineurs*, les *majeurs 'protégés par la loi'* et les malades en situation d'urgence. Le recueil du consentement auprès des femmes enceintes ou de prisonniers ne posant *a priori* pas de problème.

Que se passe-t-il en présence d'un mineur protégé par la loi ? Par définition, un mineur est l'individu de l'un ou l'autre sexe qui n'a point encore l'âge de 18 ans ; sa participation à un essai clinique nécessite le consentement de son représentant légal pour les essais avec BID et le consentement de son représentant légal autorisé par le conseil de famille ou le juge des tutelles pour les essais SBID.

Quant aux majeurs protégés par la loi, ils peuvent faire l'objet d'une « sauvegarde de justice, curatelle ou tutelle ». **Rapidement car nous reviendrons sur ces catégories particulières au travers de la directive** : « La sauvegarde de justice s'adresse entre autre aux patients dont les facultés intellectuelles ne sont que *passagèrement* troublées. La curatelle concerne les patients dont les facultés mentales sont *altérées*... Et la tutelle concerne les personnes dont l'altération des *facultés physiques ou psychiques* est suffisamment grave... » (Demarez, 2003). Dans ces trois cas, l'investigateur recueillera le consentement du représentant légal, dénommé respectivement mandataire, curateur ou tuteur.

Quant aux malades en situation d'urgence, c'est auprès des membres de la famille que sera recueilli le consentement : en cas d'absence, l'investigateur pouvait néanmoins débiter la recherche mais il devait informer la personne 'dès que possible'. Cependant, nous verrons que, depuis la loi du 04 mars 2002, une personne dite de confiance pourra donner son avis en l'absence des membres de la famille.

Quatrièmement, une autre obligation juridique instaurée par la loi HURIET est de soumettre les protocoles de recherche à un Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale, autrement appelé CCPPRB.

Un CCPPRB est une « autorité administrative indépendante à compétence régionale et agréée par le ministre de la santé ».

La composition de ce comité n'est pas aléatoire : ses membres, tenus au secret professionnel, sont nommés par le représentant de l'état dans la région où le comité a son siège (préfet) à partir d'une liste de candidats établie par les organismes ou autorités habilités par décret (Bouvenot et Vray, 1999). Le caractère pluraliste de ces comités est obligatoire de manière à garantir leur indépendance et la diversité des compétences dans le domaine biomédical et à l'égard des questions éthiques, sociales, psychologiques et juridiques (Rapport Prescrire, 2002) : ils sont ainsi constitués de **douze membres** (et autant de suppléants , en cas d'absence), répartis en huit catégories : la *catégorie 1* est formée par **quatre** personnes dont au moins trois médecins avec de l'expérience en recherche clinique, la *catégorie 2* comprend **un** médecin généraliste, la *catégorie 3* comprend **deux** pharmaciens (dont un pharmacien hospitalier au minimum), la *catégorie 4* comprend **un(e)** infirmier, la *catégorie 5* : **une** personne qualifié en éthique, la *catégorie 6* : **une** personne qualifiée dans le domaine social, la *catégorie 7* : **un** psychologue et la *8^{ème} catégorie* comprend **une** personne qualifiée en matière juridique.

Dans le cadre de cette loi, l'avis du comité est sollicité *avant* le début de toute recherche et par l'investigateur lui-même. A la réception de cette demande, le comité donne son avis sur des sujets aussi variés que la pertinence **générale** du projet, l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens, mais aussi sur la qualification du ou des investigateurs, la *protection des participants*, les modalités de l'information des personnes se prêtant à la recherche **et** du recueil du consentement et enfin sur le montant des indemnités versées par le promoteur en cas d'une recherche dite SBID (Rapport Prescrire, 2002).

Par ailleurs, il faut savoir que l'investigateur ne choisit pas le CCPPRB auquel il doit soumettre le protocole d'essai puisque c'est le comité compétent de la région où il exerce son activité (ex :

CCPPRB N°2 des Pays de Loire chez nous) qui fait foi. L'investigateur ne peut demander qu'un seul avis. Le comité a ensuite un délai de 5 semaines avant de rendre son avis : celui peut-être favorable et dans ce cas, la recherche peut débuter après envoi d'une lettre d'intention à l'autorité compétente, ou bien défavorable et alors cet avis négatif et motivé est transmis à l'autorité compétente (AFSSAPS ou DGS chez nous), ce qui retarde le démarrage de l'étude de 2 mois. L'absence de réaction de la part de cette autorité équivaut à une autorisation.

« L'avis défavorable constitue de fait un obstacle confinant à l'interdiction par ses **conséquences** vis-à-vis de la responsabilité juridique des intervenants, de la position des compagnies d'assurance ... et de son caractère *péjoratif* vis-à-vis des personnes sollicitées pour participer aux essais (étant donné qu'elles doivent en être informées) »(Bouvenot et Vray, 1999).

En dehors de ces deux cas extrêmes, l'avis peut-être favorable *sous réserve*, que l'investigateur transmette un complément d'information ou modifie son protocole en fonction des remarques.

Enfin, concernant le rôle de ces comités, il faut bien comprendre qu'un « **CCPPRB n'est ni un comité scientifique, ni un comité d'éthique** ». Pas un seul instant, le dispositif français ne fait référence à l'éthique, poussant le soin jusqu'à éviter d'utiliser ce terme pour dénommer le comité indépendant chargé d'émettre un avis sur le projet de recherche. Il n'y a là ni hasard, ni erreur, ni omission, mais la prise en considération des différences existant entre ces deux activités normatives que sont l'**éthique** et le **droit**. C'est donc une instance chargée de s'assurer du respect de la loi dans les projets de recherche mais elle n'a ni pouvoir de contrôle des conditions de réalisation de l'essai, ni mission d'en suivre l'évolution (Demarez et Husson, 1998).

Ces comités ne sont pas éthiques dans le sens où ils ne décident pas ce qui est éthique ou non (le Comité Consultatif National d'Ethique remplissant ce rôle), ni plus scientifiques car ils ne sont pas mandatés pour critiquer ou encore moins pour réécrire le protocole (Moutel *et al*, 2003).

La création de ces comités (en 1991) au travers de cette loi est donc la traduction concrète, et par ailleurs juridique, d'une recommandation adoptée à la conférence d'HELSINKI en 1964 : le projet et l'exécution de chaque phase de l'expérimentation portant sur un être humain doivent être clairement définis dans un protocole expérimental qui **doit être soumis à un comité indépendant désigné spécialement à cet effet pour avis et conseils** (Gaudemet, 1993).

Enfin, l'ouverture de droits pour les personnes se prêtant à des recherches biomédicales suppose des **sanctions** pour ceux qui s'en affranchiraient : les sanctions pénales sont décrites au titre V du Code de Santé Publique par les articles L209-19 à L209-21 :

Concernant le consentement, l'article L209-19, 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 (dans les cas prévus par les dispositions du présent code) est puni de **3 ans d'emprisonnement et de 300 000 F d'amende** » (les mêmes peines sont applicables lorsque le consentement a été retiré avant qu'il ne soit procédé à la recherche biomédicale).

Les personnes morales peuvent également être déclarées responsables.

La peine est moins lourde, c'est à dire, **1 an d'emprisonnement et 100 000 F d'amende**, pour :

« **Quiconque** aura pratiqué ou fait pratiquer une recherche biomédicale sans avoir obtenu l'avis préalable prévu par l'article L209-12 du présent code » (cela concerne la demande d'avis au CCPPRB).

« Quiconque aura pratiqué ou fait pratiquer une recherche biomédicale dans des conditions contraires aux dispositions des 2 premiers alinéa de l'article L209-17 du présent code » (on sanctionne le fait de ne pas avoir vérifié que la personne soit inscrite sur le fichier national des volontaires sains et qu'elle respecte la période d'exclusion pour participer à des recherches SBID).

« Quiconque aura pratiqué ou fait pratiquer, continué de pratiquer ou de faire pratiquer une recherche biomédicale dont *la réalisation a été interdite ou suspendue* par le ministre chargé de la santé ».

De même, la loi sanctionne par son article L209-21, « le promoteur qui n'a pas souscrit d'assurance responsabilité civile (cf. art L209-7) » ou « qui n'a pas transmis la lettre d'intention à l' AFSSAPS » (cf. art L209-12).

En conclusion, cette loi a été mise en application le 1 janvier 1991 : elle reste malgré tout un dispositif législatif complexe ; cependant, on remarque aisément que la protection des personnes est au cœur du dispositif avec le volontariat manifesté des participants, un mode spécifique d'indemnisation des dommages éventuels , des protections particulières pour les sujets jugés plus vulnérables, un comité indépendant chargé de se prononcer sur la prise en considération de la loi par les promoteurs et investigateurs.. . « La loi française tient compte du fait que la recherche... s'exerce au détriment d'individus et qu'il y a bien une contradiction entre l'intérêt général et l'intérêt particulier » (Demarez et Husson, 1998).

Auparavant, en effet, on ne voyait que l'intérêt « collectif » futur d'une recherche et on ne se souciait guère des personnes qui, elles, se « sacrifient » pour un éventuel bien-être ultérieur de l'ensemble de la population. Maintenant, il n'est plus à démontrer que cette recherche est de toute façon nécessaire et inévitable et on ne considère tout de même plus les personnes se prêtant à une recherche biomédicale comme une ressource sans valeur (« Sacrifier le malade de demain sans bénéfice pour le malade d'aujourd'hui » Bouvenot et Vray, 1999).

Autrement dit, la loi HURIET protège les personnes en leur ouvrant des droits, et les Bonnes Pratiques Cliniques « règlent les modalités d'exécution et les procédures » de recherche sur l'homme : le législateur a donc extrait des Principes de la déclaration d' Helsinki et des BPC ICH ce qui concernait les personnes en tant que telle, et laissé de côté ce qui est purement technique : en effet, une faute contre la technique n'est pas comparable à une atteinte aux droits de la personne (Demarez et Husson, 1998).

III La loi HURIET : Une nécessaire évolution, tout en intégrant la nouvelle directive.

Depuis 1975 avec la directive européenne 75/318 du 20 mai qui demandait la réalisation d'études sans intérêt thérapeutique pour la personne (ex : les études pharmacocinétiques) dans le cadre de la demande d'AMM, la loi française n'avait pas rempli ses obligations de transposition. En tout état de cause, la recherche clinique ne devait se pratiquer que si la personne qui participait en retirait un avantage thérapeutique : on était donc obligé de confondre le soin et la recherche, pour être couvert sur le plan juridique.

Cette situation n'était tolérable ni pour le promoteur ni pour l'investigateur et encore moins pour les personnes, à qui on devait cacher la vérité. Sous la pression de l'industrie pharmaceutique ainsi que du projet de loi de Jacques DANGOUMEAU en 1985, le rapport du conseil d'état de 1987 (« de l'éthique au droit ») et la publication la même année des Bonnes Pratiques Cliniques, ont donc amené le sénateur HURIET à présenter devant la Commission des affaires sociales du Sénat une loi qui porte son nom, le 22 décembre 1988.

Malgré les profonds bouleversements que cette loi a introduits dans l'organisation de la recherche en France, elle a été immédiatement bien accueillie, aussi bien par l'industrie qui l'avait souhaitée que par l'immense majorité des médecins investigateurs (Lemaire, 2002). En revanche, au sein de l'organisation hospitalière, les avis étaient partagés.

Cependant, cette loi ne sera que le début d'un long processus d'évolution ; en effet, différents rapports vont révéler les limites de cette loi.

1) Le Rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS, 1992)

Ainsi, en **1992**, un rapport de l'IGAS (Inspection Générale de la Santé) intitulé 'l'expérimentation sur l'homme : la loi du 20 décembre dite Loi HURIET ; bilan d'application et perspectives', critiquait le fait que les études de phase IV (ce sont des études dites post-AMM, qui consistent à évaluer l'intérêt d'une nouvelle molécule à plus grande échelle et sa place dans l'arsenal thérapeutique) devaient respecter la loi HURIET, trop contraignante pour ces études plutôt commerciales et/ou observationnelles.

Ce rapport soulevait également le problème du consentement plus difficile à obtenir pour les patients hospitalisés en réanimation, en gériatrie ou en psychiatrie : il fallait donc trouver une solution pour ne pas priver une partie de cette population des essais potentiellement bénéfiques.

De même, en pédiatrie, se posait la difficulté d'obtenir le consentement des deux parents.

Des critiques portaient également sur le champ d'application de cette loi (qui concerne toute la recherche biomédicale sans exception donc peu souple), et les autorisations de lieux (etc.).

2) Le Rapport Mattei (1994)

En 1993/1994, JF Mattei, dans son rapport "la vie en question : pour une éthique biomédicale" (un premier bilan d'application de la loi HURIET), proposait quelques aménagements car depuis le début des années 1990, les difficultés apparues étaient le fruit de l'inadaptation de la loi à la recherche NON médicamenteuse. Les décrets d'application avaient renforcé la rigidité du dispositif, légitime dans le cas des traitements innovants, nécessairement à risque mais qui s'est avéré inadapté et inutilement dissuasif pour de nombreuses recherches sans risques (Lemaire, 2002) (ex : la recherche génétique) : selon lui, sans remettre en cause le bien-fondé de cette loi, il était indispensable et urgent de simplifier certaines des procédures mises en place.

3) Le Rapport HURIET (6 avril 2001)

Il faut attendre ensuite quelques années, pour que cette loi se voit de nouveau sous les « feux de la rampe » : le 06 avril 2001, Claude HURIET présente au Sénat le **bilan du fonctionnement des CCPPRB**.

Ce bilan est le résultat d'une mission qui s'est déroulée en **deux étapes** :

La première a été le recueil d'informations, d'abord par l'envoi d'un courrier, le 01 juin 2000, aux présidents des comités de protection leur demandant des informations relatives au fonctionnement de leur structure et des suggestions permettant d'en améliorer le fonctionnement. A ce courrier était joint l'envoi d'un **questionnaire** qui comprenait une dizaine de questions relatives à la composition des comités, à la périodicité de leurs réunions, aux taux d'absentéisme, à la nature et au nombre des protocoles examinés, aux caractéristiques des promoteurs, aux modalités de financement ainsi qu'aux relations des comités avec les autres acteurs de la recherche biomédicale (Huriet, 2000/2001).

Le **07 juin 2000**, un courrier adressé au gouvernement, en l'occurrence au secrétaire d'état à la santé et aux handicapés réclamait des informations concernant l'activité, le fonctionnement et le financement de ces comités.

Mais, ni la promesse formulée par la Direction Générale de la Santé (DGS) le 13 décembre 2000 de transmettre ces données, ni un deuxième courrier de relance datant du 16 janvier 2001 n'ont permis d'accélérer le processus mais seulement d'obtenir « quelques éléments de nature *essentiellement* budgétaire ».

L'enquête s'est terminée avec l'audition de services administratifs comme la DGS, les DRASS et l'AFSSAPS mais aussi les usagers comme l'AP-HP, l'INSERM, le CNRS, des promoteurs industriels. Des personnalités reconnues en matière de recherche clinique et le président de la Conférence Nationale des CCPPRB ont également été auditionnés.

Les réponses reçues de la part des comités et de la DGS ont permis l'élaboration d'un rapport dont voici les **grandes conclusions**.

a) Le champ d'application de la loi est insuffisamment clair

En effet, à la lecture des données statistiques et qualitatives collectées, les protocoles examinés par les CCPPRB concernent majoritairement des médicaments (78%) et très peu les dispositifs médicaux (DM : 10%), les recherches cognitives (9%) ou les recherches en psychologie (3%). Cela peut bien sûr s'expliquer par le fait que les promoteurs industriels sont majoritaires (qualitativement et quantitativement) dans le secteur essai clinique de médicaments par rapport aux promoteurs institutionnels, ces derniers présentant plutôt aux CCPPRB des dossiers sur la physiologie, physiopathologie et l'épidémiologie.

Cependant, dès 1994, M. Mattei avait déjà souligné que de nombreux interlocuteurs de la mission semblaient ignorer que la loi HURIET ne s'appliquait pas seulement aux essais de médicaments, mais aussi aux recherches en psychologie ou aux expérimentations sur les réactions psychologiques dans des situations extrêmes (Huriet, 2000/2001).

Ainsi, M. CHAPUIS, alors président de la conférence nationale des CCPPRB, avait estimé, que **40 à 50%** des recherches biomédicales n'entraient pas dans le cadre de la loi du 20 décembre 1988 en prenant comme exemple les études épidémiologiques avec *un prélèvement sanguin*, ou des protocoles dont les modalités de mise en œuvre de la recherche sont insuffisamment formalisées (Huriet, 2000/2001).

Tout ceci démontre la difficulté en pratique d'appliquer une loi qui recouvre toute recherche biomédicale et on se rend compte que la connaissance et la maîtrise de cette loi n'est pas l'apanage de tout le monde, d'autant plus que le champ d'une recherche s'éloigne du milieu médical : même le fait qu'un non médecin puisse diriger une recherche n'a pas permis d'améliorer la situation.

Par conséquent, le champ d'application de la loi est peu adapté aux recherches non-médicamenteuses comme les recherches cognitives, épidémiologiques, psychologiques et génétiques : ainsi que le résume un comité, **la loi a été conçue pour le médicament et des situations où il n'est pas difficile de savoir si l'on attend ou non un bénéfice direct** (Huriet, 2000/2001).

À titre d'exemple, le rapport mentionne trois questions qui méritent réflexion :

« Est-ce qu'une simple prise de sang (non identifiante) suffit à mettre une étude dans le champ d'application de la loi ? »

« Est-ce que le prélèvement d'un tube *supplémentaire* lors d'une prise de sang faite de toute façon suffit à mettre une étude dans le champ d'application de la loi ? »

« Où placer les enquêtes génétiques ? ».

b) Difficulté à qualifier les études avec ou sans bénéfice individuel direct

Comme je l'ai déjà dit, cette distinction est à la base de la loi HURIET et une erreur sur la nature d'une recherche peut avoir des conséquences juridiques et financières pour le promoteur. Tout d'abord, la majorité des études qui sont proposées aux CCPPRB pour évaluation sont qualifiées avec bénéfice individuel mais cette distinction est loin d'être aussi tranchée ; le cas des études de phase I (premier essai sur l'homme) semble le plus simple : par définition, elles ne sont pas bénéfiques pour la personne elle-même (sauf les essais en cancérologie).

En revanche, un problème peut se poser, quand au sein même d'une étude, une partie du protocole prévoit une étude pharmacocinétique, sans 'intérêt' pour le patient.

Ce même rapport propose alors de clarifier la distinction entre les essais avec et sans bénéfice individuel direct, il reste cependant très vague : la modification de la législation dans le sens d'une **plus grande précision** des *définitions* des essais avec ou sans bénéfice individuel direct *devrait pouvoir intervenir* lors de la révision des lois dites bioéthiques. Mais déjà, il est fait **allusion à la directive 2001** sur « le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des états membres relatives à l'application des BPC dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain » qui pourra, nécessiter des adaptations de notre législation. De plus, ce rapport introduit la **notion de « bases de données »** pour permettre une meilleure *diffusion* des bonnes pratiques et le recensement des différents essais sur des bases de données, afin de permettre une *homogénéisation des critères de qualification* (Huriet, 2000/2001).

Nous verrons d'ailleurs plus loin ce que cette directive européenne propose sur la qualification des études.

c) Demander une autorisation de lieu de recherche est compliquée

Directement liée à la qualification des études, **l'autorisation d'un lieu de recherche** soulève des problèmes : pour rappel, cette demande d'autorisation est obligatoire pour tout établissement qui souhaite pratiquer des recherches sans bénéfice individuel direct.

Mais sa procédure d'obtention est lourde : c'est à l' AFSSAPS qu'il faut faire sa demande pour les recherches biomédicales qui portent sur les essais cliniques de produits pharmaceutiques, au ministère de la santé (DGS) pour les autres. Il faut savoir par ailleurs que l'autorisation est toujours accordée quand l'établissement est autorisé à accueillir des patients comme par exemple les hôpitaux puisque qu'ils répondent déjà aux exigences strictes formulées par l'autorisation. Cette procédure devient alors redondante. Le rapport préconise ainsi, « **d'accroître la vigilance** lorsque les recherches se déroulent **hors** des établissements de santé et lorsqu'elles se déroulent en milieu hospitalier **en dehors** des activités *habituelles* de diagnostics, de surveillance, et de traitement *et donc* de ne pas soumettre à autorisation, dans les établissements de santé, les services qui réalisent, **dans le domaine de leurs activités habituelles**, des recherches SBID sur leurs patients volontaires » (Huriet, 2000/2001).

Il est même **envisager la possibilité** de ne pas soumettre à autorisation les structures qui sont autorisées à exécuter des prélèvements sanguins, lorsqu'un tel prélèvement est le seul acte subi par le volontaire : et c'est ici les études du domaine épidémiologique et autres qui sont visées, puisqu'elles deviennent dépassées avant d'être réalisées devant les délais extrêmement long pour l'obtention de l'agrément (Huriet, 2000/2001).

d) Remise en cause de la fourniture gratuite et systématique des produits en essai clinique

Enfin, c'est la **fourniture gratuite**, par le promoteur, des produits et matériels en essais qui est remise en cause : c'est le décret d'application de 1990 qui pose le principe, que le promoteur doit fournir **gratuitement** les médicaments ou dispositifs soumis à évaluation dans le cadre de la loi

HURIET et prend en charge les frais supplémentaires liés à d'éventuels fournitures (ex : des piles pour faire fonctionner une pompe portable) ou examens spécifiquement requis par le protocole de l'essai (Huriet, 2000/2001).

Mais déjà, le rapport de l'IGAS signalait que cela pouvait représenter un surcoût impossible à supporter, surtout quand le promoteur était une personne physique, un établissement ou un organisme sans but lucratif. Le risque est alors de voir les promoteurs industriels effectuer leurs recherches hors de France pour échapper à cette obligation. *Mais alors qui prendrait en charge ce coût ?* C'est la sécurité sociale qui est visée en remboursant partiellement le prix des médicaments et dispositifs. Par ailleurs, il est préconisé que les médicaments utilisés dans le cadre d'un essai mais qui sont déjà validés par une AMM et utilisés dans cette indication ne soient pas fournis par le promoteur, ce que souhaitent les promoteurs institutionnels qui souvent proposent des essais dans le domaine de la stratégie thérapeutique ou en santé publique.

e) Le fonctionnement des CCPPRB n'est pas optimal

L'autre enseignement qui se dégage de ce rapport porte sur le **fonctionnement des CCPPRB** : il ne s'agit pas de remettre en cause leur légitimité ; ils ont largement contribué à une meilleure protection des personnes.

Un pluralisme qualifié d'aléatoire

Ce qui peut être préjudiciable pour l'impartialité des avis rendus. En effet, la loi impose que ces comités soient constitués de douze membres, répartis en huit catégories : le rapport met en évidence un problème moins quantitatif que qualitatif sur cette composition : ce sont les personnes de la catégorie V, VI et VII qui sont sous représentées voire absentes de ces comités.

Toujours selon ce rapport, 2 phénomènes distincts expliquent l'*absence* de certaines catégories : **d'une part** les déficiences ou carences dans la procédure et le suivi des nominations et des renouvellements, **et d'autre part**, le manque d'assiduité de certains membres, pourtant dûment nommés . En ce qui concerne le dernier point, cela s'explique par le fait qu'être membre d'un

CCPPRB est une démarche volontaire et que c'est un travail à part entière, de surcroît non rémunéré, donc peu motivant (surtout pour des professionnels libéraux) : le bénévolat et le volontariat ont de grandes vertus, mais peuvent générer aussi des dysfonctionnements au sein des comités (Huriet, 2000/2001).

Les solutions préconisées par le rapport pour garantir l'effectivité du pluralisme des comités sont donc de modifier la composition des CCPPRB en supprimant la distinction entre membres titulaires et suppléants et en portant le nombre des membres des comités à seize ; ce faisant, on espère impliquer et motiver **tous** les membres du comité en les plaçant sur un pied d'égalité. Pour assurer l'effectivité des nominations et des remplacements des membres des comités, il est demandé que les moyens des DRASS soient renforcés et que des dispositions soient adoptées pour assurer le suivi des nominations qui incombe, de par la loi, à l'administration déconcentrée des affaires sociales à travers le préfet de région ; à défaut, une nouvelle répartition de compétences en matière de nomination sera proposée (Huriet, 2000/2001). Mais une fois nommés, les membres devraient être formés pour éviter des démissions en cours de mandat à cause d'une charge de travail sous-estimée au départ et une formation 'sur le tas'.

Enfin, le principe du bénévolat serait remis en cause en indemnisant certains membres des comités, en l'occurrence les médecins généralistes, les pharmaciens d'officine et les juristes exerçant en libéral pour compenser les « pertes de revenus ». Cette indemnité *pourrait être* financée au moyen d'une majoration des dotations des comités.

Le rôle hétérogène des CCPPRB

Un autre point soulevé par ce rapport concerne **le rôle** de ces comités, qualifié « d'hétérogène » tant sur le plan de leur activité que de leurs missions. Il est souligné que les comités ne se contentent pas de donner leur avis (favorable ou pas), leur mission première, mais que de plus en plus, ils sont sollicités plus en amont pour des conseils : mais parallèlement, le nombre d'amendements est en augmentation constante à mettre en regard avec une « multiplication des avis favorables sous réserve, ce qui traduirait peut-être une insuffisance de ce rôle de conseil ».

Enfin, les comités s'interrogent sur la **nature de ce conseil**, notamment, sur la légitimité et l'opportunité de se prononcer sur le fondement scientifique des projets de recherche (Huriet, 2000/2001) : en effet, il faut le rappeler, un comité de protection n'est pas un comité scientifique, qui critiquerait la méthodologie de l'essai, et encore moins un comité d'éthique. Mais nous reviendrons sur le changement du rôle de ces CCPPRB, un prélude à la directive européenne, qui va renforcer leur pouvoir.

La demande de conseil auprès des CCPPRB est devenue une habitude : elle provient des investigateurs pour savoir si la recherche entre dans le cadre de la loi HURIET, ou bien dès les premières étapes de la rédaction de leurs projets qui relève donc plus de conseils sur la méthodologie : bien que, le rôle de conseil des comités est sans doute utile puisqu'il permet d'améliorer la qualité des projets (Huriet, 2000/2001), à la question « les comités doivent-ils s'intéresser à la méthodologie ? », la réponse reste en suspend.

Mais on peut émettre des réserves car les comités ne disposent pas nécessairement en leur sein des compétences requises pour apprécier des questions relatives à la méthodologie, et le législateur *n'avait pas souhaité* que les comités exercent une fonction de conseil scientifique (Huriet, 2000/2001).

Cependant reconnaître l'évolution du rôle des comités est un premier pas que le législateur doit traduire concrètement en se gardant bien, de toute confusion des genres entre le conseil préalable et l'avis officiel, ce qui n'empêche pas le comité d'être garant de la diffusion d'une information de qualité, puisque bon nombre de demandes de conseils adressées aux comités résultent en effet autant d'un déficit général d'information que la nécessité de faire trancher en amont des points très spécifiques (Huriet, 2000/2001).

À côté de ce rôle de conseil, le rapport fait état d'une forte hausse du nombre d'amendement, ce qui n'est pas sans conséquences sur l'activité des comités : ce nombre d'amendement n'étant pas limité, certains comités regrettent que ces amendements compliquent la lecture du protocole et préconisent d'en limiter l'usage par le versement à chaque fois d'une contribution financière.

En revanche, cette augmentation traduit le fait que le promoteur ne pouvait pas penser à tout lors de la rédaction du protocole (Huriet, 2000/2001) et que par le biais de ces amendements, **les comités peuvent suivre le protocole** et connaître les difficultés qui se posent en pratique pour un protocole qu'ils ont évalué. Et c'est surtout le manque de retour d'informations sur les suites données aux avis qui est noté, avec un sentiment d'isolement et une ignorance de la qualité de notre travail. Cette remarque sera d'ailleurs reprise dans la directive européenne pour mieux impliquer les comités dans le suivi des essais. Nous le reverrons.

Quant à la multiplication du nombre d'avis favorable « sous réserve » émis par les comités, ils témoignent d'un plus grand nombre de protocoles inachevés présentés aux CCPPRB avec des documents destinés aux personnes participant à la recherche incomplets (consentement, information), les contraintes ou risques encourus par les participants peu précis, un éventuel bénéfice individuel direct pas assez démontré, des nombres de patients et de durée d'étude non précisés (Huriet, 2000/2001).

Cependant, à la décharge des promoteurs, ce serait plutôt **l'hétérogénéité des modes de fonctionnement et de présentation des avis des différents comités qui serait à l'origine des réserves émises sur les avis** (Huriet, 2000/2001). En résumant, en réponse à la forte hausse du nombre d'amendements, le rapport suggère une sanction pécuniaire ce qui « inciterait les intéressés à présenter des protocoles les plus complets possibles en première intention » et au lieu de suivre un protocole au travers de ces différents amendements, il serait plus judicieux d'informer directement ces comités (comment ? cela n'est pas précisé) , pour lesquels aujourd'hui rien n'est prévu pour leur permettre de connaître les résultats des recherches qu'ils ont été amenés à examiner , afin de ne pas priver les comités d'une source d'information susceptible d'améliorer la qualité des avis qu'ils rendent et par conséquent la protection des personnes participant à ces recherches (Huriet, 2000/2001).

Mieux définir la place des CCPPRB

Enfin, à titre d'information, les CCPPRB se trouvent en **concurrence directe** en terme de rôle et de fonctionnement avec des structures très proches, créés au sein même de promoteurs institutionnels comme l'INSERM ou l'AP-HP. Ce sont, « des structures d'évaluation et de conseil qui agissent en amont comme un filtre à la fois quantitatif et qualitatif » : autrement dit, elles ont déjà intégré l'évolution de leur rôle. Cependant, on peut remarquer le caractère d'expertise de ces structures moins généraliste que ne l'est un CCPPRB et nous verrons que la possibilité de constituer des comités de protection formés d'experts dans un domaine n'est pas rejetée.

En d'autre terme, nous constatons une disparité dans le fonctionnement et le volume de travail des comités de chaque région et un niveau d'exigence aléatoire. La renommée ou le laxisme de certains comités peuvent engendrer une grande disparité sur la qualité des avis rendus mais aussi sur les délais de réponse ; ce constat est d'ailleurs repris par la directive européenne qui préconise l'avis d'un seul CCPPRB, mais nous le reverrons.

Mieux définir les relations avec les autorités

Enfin, la dernière remarque formulée par ce rapport porte sur **les relations que peuvent entretenir les CCPPRB avec les autorités**. En effet, les comités, se situent au centre d'un réseau, qui met en relation les différents acteurs de la recherche biomédicale (Huriet, 2000/2001).

Avec l'AFSSAPS

L' AFSSAPS (créée le 01 juillet 1998) intervient dans le cadre des essais cliniques par la simple réception de la lettre d'intention avant le début d'une étude accompagnée de l'avis du CCPPRB consulté.

J'emploie le terme « simple » puisque M. HURIET considère que ce rôle de boîte à lettre n'est pas digne d'une telle agence. Il est vrai que celle-ci donne ou pas son autorisation à la vue de ces documents et que depuis la loi de juillet 1994 ses fonctions se sont étendues au suivi des effets

indésirables graves, mais comme elle le signale elle-même, ses relations avec les comités sont ponctuelles, voire rares et qu'aucune disposition du code de la santé publique ne prévoyait l'existence de dialogue entre elle et les comités (Huriet, 2000/2001).

De même, « il existe des incertitudes sur les compétences respectives » (entre elle et les comités). Dès lors, elle émet le souhait, de pouvoir disposer des mêmes informations que les comités (contenu du protocole, brochure investigateur, note d'information pour le patient, dates réelles de début et de fin de l'essai) et a suggéré, à cet effet, la réalisation d'un **document unique**, dont elle serait également destinataire. Elle préconise même que les comités lui transmettent leurs avis *parallèlement* à leur transmission aux promoteurs. Ce même rapport suggère comme exemple la création de bases de données et de guides répertoriant les différents essais (Huriet, 2000/2001). On pressent déjà ici la volonté de centraliser les informations au travers d'un dialogue avec les comités régionaux (sous réserve que leur indépendance soit préservée) et en réclamant de la part des promoteurs une information plus complète sur l'étude, présentée de surcroît sous une forme 'standard'.

La directive européenne reprend d'ailleurs ces dispositions.

Avec la DGS

Concernant la DGS, elle était loin d'avoir mis en place les moyens permettant le suivi effectif de la loi du 20 décembre 1988.

Quant aux *relations des comités* avec la DGS et surtout ses services déconcentrés que sont les DRASS, elles restent limitées ; cependant, sur le plan logistique, les comités en dépendent fortement puisqu'ils ont leur siège au sein de la DRASS ou de la DDASS. **Sur le plan légal**, leur statut de « personnalité juridique », obtenu lors du vote de la loi du 25 juillet 1994, reste imprécis et ne suffit pas à déterminer leur statut : leur indépendance juridique reste donc relative.

Cependant, l'idée qui se dégage du rapport, pour contourner le problème du statut, serait la création d'un établissement public **national** :

- qui aurait un poids accru face à l'administration,
- qui collecterait seul les droits fixes,
- qui garantirait de manière transparente sa **restitution** aux comités et sa **répartition** selon des règles du jeu qui associeraient directement ces derniers,

- qui serait 'le bon niveau' pour l'organisation d'actions d'*informations* ou éventuellement de *conseils*, à l'égard des chercheurs, et de *formation* pour les membres des comités,
- ou encore pour la mise en place de *bases de données* sur l'activité des comités et la teneur de leurs avis (Huriet, 2000/2001).

Étant précisé qu'une telle démarche, si elle était comprise comme une volonté de réduire l'autonomie des comités, ne serait pas acceptable : 'cet établissement public national' devrait être conçu *non comme* une tutelle centralisatrice qui pèserait sur les comités *mais comme* une sorte d'organe *central à leur service* (Huriet, 2000/2001).

Mais là encore, on peut remarquer que pour résoudre des difficultés 'locales', on penche pour la création d'une superstructure, d'envergure nationale de préférence.

Enfin, il ne faut pas négliger le rôle que pourrait entretenir la Conférence Nationale des CCPPRB (CNCP) avec les pouvoirs publics : cette conférence est une association loi 1901 qui regroupe quarante-deux des quarante-huit CCPPRB ; elle assure la formation des membres des comités, favorise la diffusion des bonnes pratiques et permet la représentation des CCPPRB auprès des pouvoirs publics. Afin de valoriser son rôle, M. HURIET propose qu'elle puisse être associée à l'organisation des bases de données rassemblant les protocoles et les avis et qu'elle intervienne comme consultant dans l'organisation du financement des CCPPRB (Huriet, 2000/2001).

Réformer le financement des CCPPRB

Enfin, **sur le plan financier**, les moyens octroyés ne sont pas à la hauteur de la charge de travail : nous n'entrerons pas dans le détail, mais la non prise en compte de la charge de travail due aux amendements, la modification de la procédure du versement des dotations budgétaires et un relatif manque de clarté des financements sont pointés du doigt, ce qui révèle une grande disparité entre les CCPPRB. Une réforme du financement de ces comités paraît alors souhaitable afin de mieux prendre en compte les besoins des comités et d'établir des règles de financement plus transparentes (Huriet, 2000/2001).

Le rôle, de plus en plus grand, qui sera conféré aux comités dans l'avenir, devrait amener ce problème financier au premier plan.

Au cours de ces années 2000-2001, le sénateur HURIET s'est donc attaché à faire un bilan de la loi HURIET mais au travers seulement des CCPPRB, dont la création, il est vrai, est le point d'orgue de cette loi : ce sont « les piliers sur lesquels repose une bonne application de la loi ».

4) La plate-forme de propositions des sociétés savantes

Cependant, à la même période, une plate-forme de propositions de modifications de la loi du 20 décembre 1988 circulait entre des sociétés savantes françaises, la conférence des doyens, les deux conférences de présidents de Commission Médicale d'Etablissement, sous l'impulsion de la Société de Réanimation de Langue Française.

Cette pétition se justifiait par la montée en charge de la recherche clinique dans notre pays, qui a mis en évidence des difficultés et des blocages inhérents à la loi et à ses décrets d'application. En effet, Claude HURIET s'est appuyé sur les lourdes procédures des BPC développées par l'industrie pharmaceutique pour élaborer la loi qui porte son nom.

Cependant, le champ d'application de cette loi ne s'est pas restreint à l'évaluation des nouveaux médicaments, loin sans faut, mais à toute recherche biomédicale, médicamenteuse ou non, que ce soit sur personnes malades ou saines et avec bénéfice individuel ou non.

Dès lors, on comprend l'entière satisfaction d'une industrie pharmaceutique pour cette loi sur-mesure pour elle, mais beaucoup moins des investigateurs pour les recherches en physiologie, en physiopathologie, en études de comparaisons de pratiques thérapeutiques. En effet, il existe des procédures trop lourdes pour la simple comparaison de stratégie diagnostique, de traitements, ou de dispositifs déjà validés et utilisés en routine. Il en est de même pour les études médico-économiques, génétiques (ex : « recherches sur échantillon sanguin lors de soins courants »), ou pour les recherches sur patients dit 'incompétents' (Revue Mal Respir., 2001).

Pour toutes ces disciplines, les conséquences sont donc fort dommageables : la loi est si peu adaptée que la recherche s'y effectue encore clandestinement ou s'est interrompue totalement et cette situation est d'autant plus inacceptable et non éthique qu'elle concerne des affections graves, souvent mortelles, et pour lesquelles des progrès sont indispensables.

C'est dans ce contexte, que l'ensemble de la communauté médicale, afin que soit enfin entreprise une indispensable adaptation de la loi à la totalité de son champ d'application, a alors formulé **7 propositions** dans ce sens.

La première proposition prévoit *une procédure allégée pour la comparaison de pratiques validées* : encore faudra-il définir précisément le terme 'allégé' et le champ d'application des pratiques dites validées. Ceci s'accompagnerait de la possibilité réglementaire de fusionner les rôles de l'investigateur et du promoteur, et d'inscrire le régime de responsabilité dans le droit commun.

La deuxième proposition vise à supprimer l'obligation pour le promoteur de fournir gratuitement les médicaments et de financer les frais : le rapport de Claude HURIET soulevait déjà le problème. Cela concernerait les études qui utiliseraient des médicaments déjà sur le marché dans le cadre de l'AMM : *2 cas de figures se présentent alors* : si le produit en essai est innovant, le promoteur doit continuer à le fournir ; si le produit en essai est déjà commercialisé, chaque centre investigateur devra se le procurer, à ses frais. Les promoteurs de telles études, institutionnels en général, n'auraient pas à envoyer dans d'autres centres ces produits, ce qui réduirait considérablement leurs coûts. La question suivante est alors posée : s'agit-il d'un surcoût lié à la recherche ou d'un coût de toute façon engagé dans le soin ? Autrement dit, que ce soit dans le cadre d'un essai ou pas, le service pharmacie devra se procurer les traitements : restera à savoir sur quel poste budgétaire (budget essai clinique ou budget global) sera imputé la dépense.

La troisième proposition concerne *la reconnaissance légale du patient dit incompetent* : de nombreuses spécialités médicales comme la gériatrie, la pédiatrie, la psychiatrie ou la neurologie sont confrontées aux problèmes du patient qui ne peut pas consentir pour son inclusion dans une étude : au lieu d'interdire purement et simplement l'inclusion de tels patients (sauf en cas d'urgence) comme le préconisait la loi HURIET, la proposition de cette plate-forme introduit « **une personne de confiance** » qui pourrait alors se substituer au patient.

La quatrième proposition reprend le constat effectué par Claude HURIET sur la difficulté des CCPPRB à apprécier le bénéfice direct ou indirect pour le patient : en effet, en pratique cette

distinction est souvent difficile à établir avec clarté, elle est exposée à des manipulations et est remise en question aujourd'hui au plan international.

Les sociétés savantes préconisent même dans leur **5^{ème} point**, qu'une *procédure particulière* soit définie pour la recherche cognitive - par définition, sans BID - qui n'impose aucun risque particulier, comme l'analyse d'échantillons sanguins.

La 6^{ème} proposition concerne l'organisation de l'information *a posteriori* des patients ou de leurs ayants droit : Claude HURIET, dans son rapport, y faisait déjà allusion en associant davantage les personnes se prêtant à la recherche : la directive européenne va d'ailleurs reprendre cette proposition, mais il restera à en définir les modalités.

Enfin, la proposition de renforcer le rôle des CCPPRB est reprise, en recentrant leur activité sur la protection des patients par une évaluation scientifique de la balance bénéfice / risque, et non plus uniquement, de tracer la frontière entre les essais avec et sans BID, bien souvent imprécise et **arbitraire**. Le suivi des projets est également mis en avant, traduisant une volonté de voir les prérogatives des CCPPRB étendues.

En conclusion, cette plate-forme de propositions reflète donc les difficultés rencontrées quotidiennement en recherche biomédicale, et comme nous le verrons, sera largement reprise dans la directive européenne. Elle a été transmise **au début de l'année 2001** à Bernard Kouchner, ministre de la santé de l'époque.

A la suite de quoi, M. Kouchner a alors confié au Pr. François Lemaire, chef du service de réanimation médicale de l'hôpital Henri Mondor à Créteil, une **mission de propositions** avec le souhait qu'il fasse des **propositions** visant à adapter la loi dite HURIET -SERUSCLAT aux différents champs qui se sont développés en recherche clinique tout en prenant en compte la directive européenne (Lemaire, 2002).

5) Le Rapport Lemaire (septembre 2002)

Le rapport qui en a suivi, intitulé ‘ la protection des personnes qui se prêtent à la recherche médicale : de la loi HURIET à la Directive Européenne’ a été remis à M. J.F Mattei en **septembre 2002**, alors nouveau ministre de la santé. Nous n’allons pas reprendre en détail ce rapport, mais les motifs évoqués pour réviser la loi HURIET restent l’amélioration de la protection des patients, l’insatisfaction persistante des investigateurs et des promoteurs **institutionnels** et surtout le vote de la **directive européenne en avril 2001**.

L’amélioration de la protection des patients se justifie pour lui par la multiplication des essais thérapeutiques, l’éclosion ou le développement de nouvelles disciplines médicales comme l’épidémiologie clinique, la génétique, la thérapie cellulaire ou génique et la pression grandissante des associations de malades (Lemaire, 2002). Pour lui, la loi actuelle doit s’adapter pour assurer la protection des personnes dans ces domaines particuliers et tout nouveaux. M Lemaire revient sur la distinction des recherches avec et sans BID qui a façonné la loi HURIET depuis 1988, précisant que c’est purement une *spécificité française* et que la directive européenne n’y fait même pas allusion, lui préférant le concept de balance bénéfice/risque.

D’autres constats comme les problèmes de l’autorisation de lieux agréés et le régime de responsabilité sans faute pour les recherches SBID sont également mis en avant. L’obligation de gratuité à la charge du promoteur est critiquée et la distinction d’une recherche à promotion institutionnelle et industrielle soutenue. Enfin c’est tous les problèmes liés aux recherches sur des catégories particulières de population (les enfants, le patient incompétent) et dans des domaines ou situations singulières (la recherche en génétique, en situation d’urgence ou avec des dispositifs médicaux) qui sont discutés.

Il dresse donc un état des lieux de la recherche biomédicale en France et formule ainsi quinze recommandations pour en améliorer le quotidien. En outre, il met en garde le gouvernement et les parlementaires chargés de la transposition de la directive européenne du 4 avril 2001 dans notre droit national, afin de ne pas être tentés « d’un simple toilettage a minima des textes actuellement en vigueur mais de repenser en profondeur l’organisation de la recherche et la protection des

patients, à la lumière de l'expérience acquise en France depuis 1988 et à l'étranger » (Lemaire, 2002).

C'est ainsi que la réflexion devra s'orienter selon lui selon **3 axes** :

- S'efforcer d'harmoniser les nombreux textes concernant la recherche médicale qui se sont empilés depuis une quinzaine d'années.
- Reconsidérer les problèmes cruciaux que sont : qualifier une étude selon le bénéfice ou pas pour le patient ou sa balance bénéfices/ risques, le rôle et les limites de la personne de confiance, les dysfonctionnements des CCPRB.
- Redéfinir le champ d'action de l'autorité compétente.

Voilà donc les grandes lignes directrices que les législateurs devront s'efforcer de suivre pour adapter au mieux cette fameuse loi HURIET, déjà maintes fois revisitée.

Au travers d'un rapide survol historique, nous nous sommes efforcés de montrer au niveau international puis national, pourquoi et comment le législateur a permis l'essor d'une recherche biomédicale de qualité, bien loin des atrocités commises au nom d'un bénéfice collectif futur. Nonobstant, les lois ne sont pas immuables et doivent protéger au mieux les personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales face à la montée en charge de ces recherches.

Citée à de multiples reprises, la directive 2001/20/CE du parlement et du conseil européen du 04 avril 2001, que nous allons maintenant détailler, s'inscrit elle aussi dans une volonté d'améliorer le déroulement des recherches biomédicales, mais cette fois-ci, à l'échelon européen. Et notre loi HURIET devra encore une fois absorber ces nouvelles recommandations en faveur ou en défaveur des dispositions déjà prises en matière de recherche clinique dans notre pays.

Partie II

OBJECTIFS DE L'HARMONISATION DES BPC

I La directive européenne 2001/20/CE du 04 Avril 2001:

Présentation

Cette directive, dite ‘directive sur les essais cliniques’ (annexe 5), dont le vote en avril 2001 a mis fin à un chassé-croisé depuis 1997 entre la Commission Européenne et le Parlement Européen (Annexe 4) fait plus de dix pages au Journal Officiel des Communautés Européennes du 1 Mai 2001 et comporte *24 articles* : voilà pour la forme.

Quant à sa nature juridique, « c’est, en droit communautaire, un acte (juridique) qui lie l’état membre destinataire quant au résultat à atteindre , tout en laissant aux autorités nationales la compétence quant à la forme et aux moyens » (cf. le petit Larousse illustré édition 2002, p337) .

Par conséquent, ces lignes directrices ne constituent pas des textes **contraignants** pour les états membres ; bien qu’ils doivent servir de bases pour faire évoluer la législation de chaque pays, leur application n’est pas identique ; les différents états membres restent en effet compétents en matière de réglementation législative, et s’ils disposent de textes législatifs et/ou administratifs régissant la mise en œuvre d’essais cliniques, les exigences ne sont pas les mêmes (Chemtob, 2001).

A la lecture chronologique de cette directive, le premier sentiment qui se dégage, c’est son caractère éclectique : elle traite aussi bien de la protection des personnes que de procédures pour la conduite d’essais cliniques en europe.

Ce projet en tant que tel est louable, mais le problème de ce projet de directive est qu’il veut régler **en un seul texte** des questions diverses dont certaines relèvent essentiellement du pouvoir des états membres, alors que d’autres peuvent bénéficier d’une harmonisation européenne. Certes, tout ce qui pourra faciliter et accélérer les processus administratifs de mise en place d’essais cliniques multicentriques et multi états en Europe est le bienvenu mais il ne faut pas rendre encore plus complexe un processus déjà long et compliqué (Jaillon, 1999).

Le ton est donné et l'objectif clair : la proposition de directive a donc pour objectif d'harmoniser les procédures étatiques et de les vérifier, afin de raccourcir les délais et de faciliter l'organisation des essais cliniques sur le territoire européen (Perrard et Barre, 1999).

Mais il ne faut pas perdre de vue, comme le souligne très justement le Comité Economique et Social des Communautés Européennes, qu'un *équilibre* doit être recherché entre la simplification des procédures administratives... et la nécessité de garantir un taux de sécurité maximale pour les personnes se prêtant aux essais (Perrard *et al*, 1999).

De ce « nécessaire équilibre » découle l'analyse de cette directive :

D'un côté, nous allons regrouper les articles qui traitent plus particulièrement de la protection des personnes qui se prêtent aux recherches biomédicales et analyser en quoi cette directive peut garantir un même niveau de protection dans tous les états membres.

De l'autre, nous ferons de même avec les articles traitant des procédures (documentaires et administratives) pour la réalisation d'un essai et analyserons en quoi la directive peut faciliter et promouvoir les essais européens, afin de permettre une libre circulation des produits et aboutir à une plus grande compétitivité internationale.

II Pour une plus grande protection des personnes ?

A) La législation sur les catégories particulières de personnes est renforcée

1) Concernant les mineurs

En France, la loi HURIET autorise les essais cliniques sur les mineurs mais seulement si l'on « peut en attendre un bénéfice direct pour leur santé » (article L209-6 loi HURIET).

En l'absence de bénéfice (individuel) direct, il faut vérifier que les **trois** conditions suivantes sont respectées :

- que la recherche ne présente aucun risque sérieux prévisible pour leur santé
- qu'elle soit utile à d'autres personnes, présentant les mêmes caractéristiques d'âge et de handicap
- qu'elle ne puisse pas être réalisée autrement.

La directive, au travers de son **article 4** (« essais cliniques sur les mineurs ») ne les condamne pas non plus, et à l'instar de la loi HURIET, fixe des conditions :

- dans son alinéa e), il faut que « certains avantages directs soient obtenus pour le **groupe** de patients », tout en ayant à l'esprit « que les intérêts du **patient** priment toujours sur ceux de la science et de la société » (alinéa i)
- « que cette recherche soit essentielle pour valider des données »,
- « qu'elle soit en rapport avec une maladie dont souffre le mineur » ou « qu'elle ne puisse être réalisée autrement ».

Voilà donc le préalable à toute recherche sur mineur précisé et jusque-là, aucune différence fondamentale avec la loi HURIET.

Le point délicat est plutôt celui du **recueil du consentement du mineur**, une fois que l'investigateur a décidé de l'inclure dans un essai.

La Directive préconise que le consentement doit toujours être recherché **d'abord** auprès du mineur lui-même après « qu'il ait reçu des informations, *en fonction de sa capacité de compréhension*, de la part d'un personnel *pédagogiquement qualifié*, au sujet de l'essai, des risques et des bénéfices ».

La loi HURIET va également dans ce sens : l'article L209-10 précise ainsi que « le consentement du mineur doit également être recherché lorsqu'il est apte à exprimer sa volonté ».

En revanche, concernant la réponse du mineur, « le souhait explicite d'un mineur (capable de se former une opinion et d'évaluer ces informations) de refuser de participer à l'essai clinique ou d'en être retiré à tout moment est **examiné par l'investigateur** (ou le cas échéant, l'investigateur principal) ».

En relisant l'article L209-10, qui précise qu'« il ne peut être passé outre à son refus ou à la révocation de son consentement », on constate donc que la loi française est à cet égard plus contraignante, puisqu'elle comporte l'obligation de consulter le mineur (en fonction de son degré de maturité) et celle de s'incliner devant son refus. Autrement dit, la loi HURIET impose la participation du mineur et lui laisse le dernier mot (Rouësse, 2003).

La directive, sur ce point, est donc beaucoup plus souple, ce qui semble aller contre le principe du renforcement de la protection de cette catégorie de personnes.

Le fait de prévoir un *droit de regard* sur le souhait d'un mineur de ne pas participer à un essai peut-il être considéré comme un critère de protection ? La réponse est 'oui' si on le considère comme un recours face à une mauvaise décision de l'enfant, mais 'non' si on le perçoit comme un critère pour mieux inclure des mineurs dans des essais.

Reste à savoir comment le législateur français va transposer cette idée, tout en sachant qu'il n'est pas obligé de s'aligner sur le texte européen. Toujours est-il que cela reste *le* point litigieux de cet article 4.

Il faut souligner également qu'aucune allusion n'est faite sur l'âge minimum pour consulter l'enfant (Chemtob, 2001).

L'autre point qui soulève une interrogation est l'information du mineur par un personnel « *pédagogiquement qualifié* » : cela va-t-il renforcer la protection des mineurs ?

Le principe en soi n'est pas à rejeter, puisqu'il s'agit d'adapter l'information donnée au niveau de compréhension du mineur, et qui d'autre peut mieux le faire qu'un personnel, qui a reçu une formation adaptée. Toutefois, le terme n'est pas défini dans la directive et le législateur devra préciser les compétences d'une telle personne. De plus en l'absence d'un personnel qualifié, qui devra être sollicité ?

Enfin, suite au consentement du mineur, il faut toujours que cet accord soit daté et signé. Et là, la directive ne diffère pas sensiblement de la loi HURIET (article L209-10) et ne résoud pas le problème du consentement éclairé.

Pour les mineurs non protégés par la loi, il doit toujours être **signé** par les **deux parents** (Que l'on passe outre ou pas le consentement du mineur).

Que se passe-t-il en cas de **désaccord** ? Comme le dit l'Académie Nationale de Médecine, on ne saurait faire prévaloir l'avis de l'un sur l'avis de l'autre et se pose la question, dès lors, de considérer que le désaccord emporte refus et de renoncer à l'expérimentation (Rouësse, 2003).

L'autre problème est de réunir au moment opportun les deux parents, ce qui pose parfois des difficultés techniques (Chemtob, 2001). Mais ni la directive ni la loi HURIET ne précisent ce point.

Pour les mineurs protégés par la loi, « le consentement est donné par le représentant légal » si la recherche est *avec* BID, tandis que pour une recherche *sans* BID, on recherche le consentement du représentant légal *autorisé par le conseil de famille ou le juge des tutelles* ».

Toujours dans le but de mieux protéger les mineurs, la directive, dans son alinéa g), souhaite, également, que de tels essais ne puissent être entrepris que si « les essais cliniques ont été conçus pour minimiser la *douleur*, les *désagréments*, la *peur* et tout autre risque prévisible lié à la maladie et au niveau de développement ».

De même, l'alinéa h) prévoit que « le protocole ait été adopté par un comité d'éthique doté de **compétence en pédiatrie** (ou après consultation sur des problèmes cliniques, éthiques et psychosociaux liés à la pédiatrie) ».

Prévoir, *a priori*, les désagréments ou douleurs d'un protocole d'essai clinique chez l'enfant me semble réalisable, mais évaluer un niveau d'angoisse reste subjectif : le fait de constituer des comités de spécialistes peut aider et renforcer la légitimité de tels essais, mais c'est un autre problème qui va alors se poser, celui de la pluralité et de l'impartialité.

En conclusion, il est acquis que les résultats d'études obtenus chez l'adulte ne devraient pas, en toute rigueur, être extrapolés chez l'enfant et la directive va d'ailleurs dans ce sens dans son alinéa 3) : « les enfants constituent une population vulnérable présentant des différences de développement physiologique et psychologique par rapport aux adultes, qui rendent **importante la recherche liée à l'âge et au développement en leur faveur** ». Il y a donc « nécessité de définir des critères de protection des enfants lors des essais cliniques » (cf. alinéa (3)).

Pr. Lemaire, dans son rapport, appuie également les recherches sur les enfants mais montre bien la difficulté de telles recherches : les recherches sur les enfants sont à la fois essentielles et difficiles : elles sont essentielles parce que les enfants constituent une population vulnérable pour qui le progrès médical est à l'évidence nécessaire, mais aussi parce que les médicaments utilisés par les enfants sont sous-évalués, pour de nombreuses raisons éthiques, techniques, et économiques en raison du petit marché concerné avec, pour conséquence, la prescription de médicaments hors AMM ou de formes galéniques non adaptées (Lemaire, 2001).

Mais devant ces difficultés, la directive continue à demander la signature du consentement des **deux** parents, alors que les pédiatres ont montré que c'était un des points les plus difficiles à surmonter sans parler des réticences compréhensibles des parents à qui il est demandé de consentir (Lemaire, 2001).

2) Concernant les incapables majeurs

Une deuxième catégorie de personnes à laquelle fait référence la directive dans son article 5 concerne les « essais cliniques sur **les incapables majeurs** » :

Tout d'abord, sur la question du consentement, elle est intransigeante. En effet, dans son **article 5) a**, elle demande que « le consentement du représentant légal soit obtenu ».

Il est donc toujours obligatoire et n'autorise *aucune dérogation*, pas plus en raison de l'urgence que d'un éventuel bénéfice thérapeutique, mais précise que ce consentement peut être direct, exprimé par le patient lui-même, ou indirect, recueilli auprès d'un représentant légal du patient (Rouësse, 2003).

Mais, par ailleurs, dans son article 5, la directive précise aussi que « la notion de représentant légal **renvoie au droit national en vigueur**, et peut, partant, inclure des personnes physiques ou morales, une autorité et/ou un organe prévus par le droit national ».

Ainsi, ce n'est pas tant l'intérêt du représentant légal qui appelle ici un commentaire, mais plutôt toutes les conséquences que cela va impliquer en droit français.

En effet, dans le droit français, un patient adulte, est soit *compétent et capable juridiquement*, soit *incapable majeur*, alors placé sous *tutelle* (Rouësse, 2003).

Pour rappel, un individu capable est apte à comprendre ce qu'il fait, et se trouve disposer de l'intelligence élémentaire, rendant possible un consentement à quelque chose (Demarez, 2003).

De même, en France, la protection des incapables majeurs comporte 3 régimes différents (la sauvegarde de justice, la tutelle et la curatelle), assurant, la protection juridique *patrimoniale* des individus majeurs qui, en raison de leur état mental ou physique, ne peuvent gérer **leurs biens** et cette détermination de la **capacité** (ou de l'incapacité) **au sens juridique** est précédée d'une évaluation au sens comportemental de la capacité (ou de l'incapacité) de fait à comprendre, à se déterminer et à conserver une stabilité décisionnelle (et) cette évaluation passe par **l'expertise d'un médecin** (Demarez, 2003).

Le juriste a donc opposé d'un côté les personnes « capables » et les autres *nécessairement* sous protection légale. Mais le cas du patient *incapable* de fait, mais encore *capable* juridiquement (de façon transitoire ou définitive en raison d'un trouble de ses fonctions supérieures comme le coma, les démences, etc...) n'est pas prévu (Rouësse, 2003).

Nous sommes ici dans la situation de la non coïncidence entre capacité réelle et capacité légale (Demarez, 2003) : une personne peut très bien être dans le coma donc en situation d'incapacité réelle (évidente) à consentir mais ne bénéficier d'aucune protection juridique particulière : dans ce cas, le médecin ne peut recourir à une tierce personne ou 'représentant' pour signer le consentement et doit donc s'abstenir d'inclure le patient.

Mais alors, **comment les investigateurs ont-ils résolu ce problème du consentement jusque ici ?**

Dans le domaine du soin, cela ne posait pas de problème puisque la nécessité thérapeutique permettait au médecin d'agir **sans** le consentement du patient, bien entendu dans son intérêt (Rouësse, 2003).

Dans le domaine de la recherche médicale, il en est tout autrement : dès lors, la loi HURIET avait prévu 'une clause de dérogation au consentement' dans son **article L209-9** qui précise que :

« En cas de recherches biomédicales à mettre en œuvre dans des **situations d'urgence** qui ne permettent pas de recueillir le consentement préalable de la personne qui y sera soumise, le protocole... peut prévoir que le consentement de cette personne **ne sera pas** recherché et que seul sera sollicité celui des *membres de la famille* s'ils sont présents... l'intéressé sera informé dès que possible et son consentement lui sera demandé pour la poursuite éventuelle de cette recherche ».

En pratique, cela revenait à faire signer la personne qui accompagne, voire un témoin extérieur. Précaution inutile puisque cela traduit plus la volonté de l'investigateur de démontrer sa transparence et sa moralité que de protéger les intérêts du patient.

Cependant, le législateur précise bien, « *en situation d'urgence* », et en ne considérant, l'incapacité à consentir **que sous l'angle de l'urgence**, avait laissé dans l'ombre le problème des patients psychiatriques, des démences, des comas et de toutes les atteintes parfois réversibles de

la conscience (Rouësse, 2003), qui ne relèvent pas de la situation d'urgence : dès lors le médecin investigateur était sous le coup de la loi.

Mais c'est cette disposition, utilisée avec souplesse par les CCPPRB, qui avait permis que se poursuivent les recherches en *réanimation* et en médecine d'*urgence* (Rouësse, 2003).

En pratique, les investigateurs y englobaient cependant l'ensemble des situations cliniques.

En toute théorie et pour éviter de telles contorsions, la solution serait de mettre en œuvre une sauvegarde de justice : ainsi, la mise en place d'une sauvegarde de justice est de nature à permettre de répondre aux questions, voire aux recherches de *responsabilité quant à la validité du consentement préalable à l'essai*, tout en préservant les intérêts du malade. En pratique, c'est la lourdeur administrative qui peut freiner cette procédure, surtout devant l'encombrement important des structures judiciaires compétentes (Demarez, 2003).

Le législateur, pour tenir compte de la directive, devra donc reconnaître et définir ce représentant légal du patient incompetent, incapable de fait mais capable juridiquement. Faute de quoi, le médecin investigateur continuera de se tourner vers les membres de la famille (devenant de facto le 'représentant légal du patient') ou des proches de la personne qu'il souhaite inclure.

Néanmoins, la directive semble verrouiller la souplesse des recherches dans le cadre de l'**urgence** (Rouësse, 2003), devant cette absence de dérogation possible, ce qui a entraîné la réaction de nombreux professionnels médicaux exerçant dans des disciplines comme la neurochirurgie, neuro- traumatologie, etc...

Mais paradoxalement, l'article 5) i stipule que « s'il existe un *espoir* justifié que l'administration du médicament à tester offre un bénéfice plus grand que le risque pour le patient concerné ou ne présente aucun risque », alors les essais cliniques sur les incapables majeurs sont autorisés !! (À noter que ce paragraphe n'apparaît pas dans l'article 4 sur les essais cliniques sur mineurs...).

Toujours est-il que depuis **la loi du 04 mars 2002**, relative aux droits des patients et à la qualité du système de santé, un nouvel acteur a fait son apparition : 'la personne de confiance' .

Elle peut être soit un membre de la famille, soit un proche, soit le médecin traitant ; elle accompagne le patient au cours de ses démarches dans l'établissement de santé et est **consultée** dans les situations où le patient n'est pas en état de s'exprimer : ainsi, l'équipe médicale se doit de recueillir, auprès de la personne de confiance, ce que seraient les souhaits du patient s'il

pouvait les exprimer : toutefois, **cette consultation n'est pas obligatoire** en situation d'urgence (Archimbaud *et al*, 2004).

Ce pourrait donc être la solution française au problème du représentant légal, mais deux points limitants sont à noter :

1) on parle de *consultation* et pas d'autorisation à consentir pour autrui

2) la désignation à l'avance de cette personne, ce qui laisse entier le problème des patients arrivant inconscients à l'hôpital, sans avoir, au préalable, identifié leur représentant (Rouësse, 2003).

Donc devant le terme très général de 'représentant légal' employé par la directive au sujet du recueil du consentement chez les mineurs et les incapables majeurs, c'est donc, comme le dit le CCNE, « le problème du consentement pour autrui (ou plutôt *par* autrui) et les conditions de légitimité de ce représentant » (CCNE, 2003) qui se posent alors.

D'autre part, la directive, dans son article 4, précise, en outre, « que le consentement écrit du représentant légal du patient est non seulement indispensable avant la participation à tout essai clinique mais doit aussi être « **donné en association avec le médecin traitant** » ce qui peut apparaître difficile en pratique.

Ensuite, cette même directive, dans son article 5) g, précise, à l'instar des recherches sur mineurs, que tout protocole proposé aux incapables majeurs, a été, au préalable, « adopté par un comité d'éthique, **doté de compétence** quant à la maladie et à la population concernées.. » : cela renforce donc l'impression d'une plus grande protection, par le développement de comités spécialisés en France. Mais une fois de plus, « on retrouve ici une notion qui bât en brèche le caractère unique et 'pluripotent' des CCPPRB tels que voulus par le législateur français ».

L' article 5) h de la directive va également dans le sens d'une plus grande protection : Ainsi, prétexter qu'un incapable majeur, au même titre qu'un mineur, justifie une recherche plus souple et faire ainsi passer les intérêts collectifs devant les intérêts individuels, n'a pas de raison d'être !

Enfin l'article 5) d [identique à l'article 4) d chez le mineur] insiste sur le fait « qu'aucun encouragement ni avantage financier ne doit être accordé, *hormis des compensations* ».

Cela présuppose donc la mise en place de sanction en cas d'incitations financières. Par contre, des 'compensations' sont autorisées : seulement ce terme reste assez vague et amène surtout une question : « Où commencent et Où s'arrêtent-elles ? ».

B) Un rôle de plus en plus protecteur des CPP

Outre le renforcement de la législation pour les catégories particulières de personnes, **la directive renforce également le rôle des comités de protection et améliore donc indirectement la protection des personnes.**

Pour éviter toute confusion, la directive redéfinit dans son article 2 ce qu'est un comité d'*éthique* : il s'agit donc d'un « organe indépendant, dans un état membre, composé de professionnels de santé et de membres non médecins – jusque-là, aucune différence avec le système français- chargé de préserver les droits, la sécurité et le *bien-être* des participants à un essai et de *rassurer le public* à ce sujet ».

Comment ?

« En formulant un **avis** : sur le protocole, **l'aptitude des investigateurs** et **l'adéquation des installations**, ainsi que sur les **méthodes** et les **documents** à utiliser pour informer les participants aux essais, en vue d'obtenir leur consentement éclairé ».

Avant d'aller plus loin, il faut remarquer que :

Premièrement, le comité émet un avis sur des considérations techniques ('aptitude', 'adéquation', 'méthodes' et 'documents') et juridiques ('droits', 'sécurité' et 'bien-être')

Deuxièmement, il est chargé aussi bien de préserver les droits des personnes que de *rassurer le public* (Demarez, 1999) : Il n'y a donc rien d'éthique dans ces fonctions.

1) Vers un comité plus scientifique

La deuxième remarque concerne les éléments sur lesquels le comité va émettre son avis :

L'article 6 a) précise que le comité devra tenir compte non seulement de la pertinence de l'essai clinique mais aussi de sa **conception**. Comme je l'ai déjà écrit, un comité n'était, jusqu'à maintenant, ni un comité d'éthique et encore moins un comité scientifique : la directive a donc bien la volonté de renforcer le rôle des CCPPRB en leur attribuant cette fonction d'évaluation scientifique.

Le Comité Consultatif National d'Éthique (CCNE) va d'ailleurs dans ce sens : adaptées et renforcées, leurs attributions pourraient être vécues comme une responsabilité nouvelle en évaluant la pertinence de la recherche, sa conception scientifique.... En effet, ce rôle peut se justifier par le fait que « l'évaluation de l'acceptabilité éthique ne peut être dissociée de l'évaluation de la pertinence scientifique d'un projet de recherche (CCNE, 2003).

2) La balance bénéfice/risque : une évaluation plus pertinente

Avant de formuler son avis, le comité doit également tenir compte (article 6/§3/b) « du caractère satisfaisant de l'évaluation des **bénéfices et des risques** attendus... et le bien-fondé des conclusions » : c'est un des points cruciaux de cette directive, qui occulte complètement les notions de recherches 'avec' et 'sans' bénéfice individuel direct, alors en vigueur en France (Pouzaud, 2003). Pour rappel, le rapport de Claude HURIET et l'avis n° 58 du CCNE (12 juin 1998) soulignaient la difficulté d'établir une distinction **claire** entre les deux types de recherches, avec et sans BID, distinction non retenue d'ailleurs dans la version 2000 de la déclaration d'Helsinki (CCNE, 2003).

Ainsi, cette évaluation de la balance bénéfice/risque permet d'éviter les conséquences souvent observées en pratique comme une distinction floue entre recherche et soins, des contraintes disproportionnées par rapport à certaine recherche, et le contournement de la loi par les investigateurs.

Par contre cette disposition va bouleverser la loi HURIET qui s'appuyait sur cette distinction :
En effet, ce sont les règles du consentement, le régime de responsabilité, les dispositions particulières aux recherches **SBID** du titre IV de la loi HURIET et les lieux autorisés qui seront modifiés.

Mais comme le souligne le CCNE, la nouvelle appellation recommandée - l'évaluation de la balance bénéfices/risques- apparaît plus *pertinente* que la caractérisation précédente des recherches en fonction du BID, où la partie 'risque' est **sous-entendue mais non expresse** (CCNE, 2003).

Néanmoins, d'autres contraintes vont apparaître :

En permettant aux comités de porter un jugement sur la conception d'une étude, et bien qu'un contrôle scientifique de la recherche soit nécessaire, on risque, de conduire à une recherche dont les thèmes et les contrôles ne seraient effectués que par les pairs des scientifiques, faisant **perdre le contrôle social de la recherche** (CCNE, 2003).

En d'autre terme, ce serait un retour en arrière, où le caractère multidisciplinaire des actuels CCPPRB serait remis en cause, au profit de comités dits spécialisés voire au détriment de la protection des personnes qui se prêtent à des recherches .

Cette pluridisciplinarité permettant, en effet, que des non scientifiques, des non professionnels de santé et des non membres de l'institution où siège le comité, puissent casser le risque de connivence ou de consensus que les professionnels pouvaient organiser entre eux et les promoteurs (Demarez et Husson, 1998).

L'évaluation de la balance bénéfice / risque ne doit pas non plus être appliquée d'une manière trop pointilleuse, ce qui pourrait être de nature à interdire de fait la recherche cognitive pure, ainsi que les phases I (surtout chez les volontaires malades), pour lesquelles le risque l'emporte le plus souvent sur le bénéfice (CCNE, 2003).

La loi HURIET utilise la notion 'avec' ou 'sans' bénéfice, mais à l'échelon individuel, alors que la directive, en mettant en regard le bénéfice et le risque (la balance bénéfices/ risques), permet

(ou doit permettre ?) à la recherche biomédicale *d'osciller du pôle individuel au pôle collectif*, reconnaissant comme pleinement valable sur le plan éthique, l'existence d'un intérêt collectif, et non plus uniquement individuel, de la recherche (CCNE, 2003).

D'autre part, qualifier une étude avec ou sans bénéfice n'empêchait pas pour autant un avis favorable, alors que, si l'on se réfère à la directive, la prédominance des risques sur le bénéfice pourrait conduire à l'interdiction pure et simple de certaine recherche. La notion de balance bénéfice/risque apparaît donc moins laxiste.

3) Tout en gardant leurs anciennes prérogatives

La directive prévoit également que le comité tienne compte du protocole, de la brochure pour l'investigateur, les modalités de recrutement des participants, l'adéquation et l'exhaustivité des informations écrites à fournir ainsi que la procédure à suivre pour obtenir le consentement éclairé : ces attributions sont habituelles pour les comités et font partie de leurs prérogatives de protection des personnes.

De même, ils sont amenés à vérifier que le promoteur et l'investigateur ont bien souscrit une assurance couvrant leur responsabilité et à contrôler « les montants et les modalités de rétribution ou d'indemnisation éventuelles des participants à l'essai clinique.. » (cf. art.6/§3/j).

La directive prévoit également que le comité vérifie que des « **dispositions en vue de la réparation ou de l'indemnisation** en cas de dommages ou de décès imputables à l'essai clinique » aient bien été prévues avant de rendre son avis, ce qui ne fait pas parti actuellement de leur rôle en France : il s'agit donc bien ici de leur confier un rôle important et non des moindres pour la protection des personnes.

Cependant, cette même directive semble offrir une alternative aux états membres qui souhaitent confier ces attributions à l'autorité compétente qu'il aura désignée !

Enfin, le texte européen prévoit aussi que « l'aptitude de l'investigateur et de ses collaborateurs » ainsi que « la qualité des installations » soient prises en compte !

Bien que ce soit toujours dans l'optique d'une amélioration de la protection des personnes, cela soulève deux questions pragmatiques :

Faudra-t-il se rendre sur place pour évaluer cette 'qualité des installations' ? (Et quelles seront les normes ?)

Et surtout, au vu de **l'article 7**, qui précise, que « les états membres *définissent une **procédure** prévoyant (nonobstant le nombre de comités d'éthiques) la formulation d'un **avis unique**.. »,*

Comment un comité va-t-il faire pour, se prononcer sur le plan national, au prix de sa responsabilité, sur des éléments situés à l'échelle du site : adéquation de l'installation, aptitude de l'investigateur et de ses collaborateurs ? (Demarez, 1999).

De plus, l'alinéa (8) de la directive ajoute que « la formulation d'un avis unique... ne doit pas compromettre le **bien-être** des participants à l'essai ni exclure la possibilité d'un **refus** de l'essai dans *certaines sites* ». Pour rappel, la loi HURIET (article L.209-11), prévoit que « les comités sont compétents au sein de **la région** où ils ont leur siège » voire que « le champ de compétence territorial d'un comité peut-être étendu à **plusieurs régions** » en cas de faible activité.

Avec la nécessité d'un avis **unique** à partir de maintenant, se pose alors la question de savoir si « l'avis d'un comité d'éthique **de site** » ne pourrait pas être envisagé ?

Il pourrait alors se prononcer sur les moyens locaux pour mettre en œuvre l'essai et les compétences des investigateurs, connues à l'échelon local.

Mais d'autres questions se posent alors (Rossi, 1999) :

Comment ces comités seront-ils créés ?

Existeront-ils dans chaque hôpital ou dans chaque région hospitalière ?

Quel sera leur impact sur les délais de démarrage de l'essai ?

De quels moyens disposeront-ils ?

Et quels documents devront être fournis ?

De même, Rossi soulève le problème des essais cliniques conduits en *médecine de ville* : Quel comité de site interviendra ? Et n'y a-t-il pas là matière à divers dérapages, tout en espérant que cela permette une réconciliation des médecines hospitalière et de ville ?

Il va donc s'agir pour chaque état membre, de **coordonner les avis** de chaque comité régional et de formuler une **position commune** sur l'essai (en France, ce principe existe déjà).

Mais, comme le souligne Mme CHEMTOB, la coordination des avis des comités d'éthique pour tous les sites peut poser **des problèmes et prendre du temps** (Chemtob, 2001).

C'est ainsi que certains états membres ont déjà instauré des procédures prévoyant qu'un comité **national** d'éthique, ou une coordination de comités régionaux ou encore le comité d'éthique de l'investigateur principal, ait la responsabilité d'émettre un avis sur l'essai, après quoi le comité d'éthique de chaque site accepte ou refuse l'essai sur son site (Chemtob, 2001).

C) D'une personne 'objet' à une personne 'partenaire' de recherche

Enfin, conformément à l'article 3, alinéa 4, « le participant dispose d'un *point de contact*, auprès duquel il peut obtenir de **plus amples informations** » : cette proposition s'inscrit également dans une volonté de meilleure protection des participants aux essais cliniques.

Mais la directive n'en dit pas plus (Rossi, 1999) :

S'agit-il d'un point de contact 'indépendant de l'investigateur' pour répondre aux questions des patients qui voudraient un avis indépendant de l'investigateur sur les produits utilisés et le protocole lui-même : mais alors, quel serait-il ?

Ou bien ce point de contact sera-t-il sous la responsabilité du comité d'éthique de site ou national, qui devra organiser cette nouvelle tâche ?

Où encore d'une tierce personne (par exemple un médecin traitant ou pharmacien d'officine) ?

Toujours est-il que ce point est particulièrement difficile à résoudre du fait des risques de dérapage, liés aux nécessités de confidentialité et aux possibles conflits d'intérêts ou de personnes.

Néanmoins, on touche ici au problème plus général de l'information des patients pendant et après l'essai : avec l'idée que ce retour d'information, à la fin d'un essai, est un des moyens susceptibles de faire passer les personnes qui se prêtaient à la recherche du statut de 'sujet de la recherche' à celui de 'partenaire' (Rouësse, 2003).

D) Une meilleure protection lors du déroulement de l'essai

D'autres articles de la directive concourent à l'amélioration de la protection des personnes qui se prêtent aux recherches biomédicales : bien qu'ils tiennent plus de la procédure à suivre pour un meilleur suivi de l'essai, ils contribuent toutefois à la protection des personnes.

1) En cas de Suspension de l'essai ou d'infractions : la notion de délai

Cas 'suspension de l'essai' (article 12) :

La directive prévoit qu'un état membre peut suspendre voire interdire un essai, si une des deux conditions suivantes est réunie :

- « les conditions de demande d'autorisation de commencement d'un essai clinique ne sont **plus** réunies »

Ou

- « des doutes existent quant à la *sécurité* ou au *bien-fondé scientifique* de l'essai ».

Cependant, cette décision n'est pas unilatérale et l'état membre doit « demander l'avis du promoteur et/ou de l'investigateur » qui doit répondre de surcroît dans un délai d'une semaine (par contre, cette demande d'avis n'est pas imposée en cas de 'risque imminent').

L'autorité compétente concernée devra par ailleurs informer les autres pays européens de sa décision et de ses raisons, ceci **immédiatement**. En revanche, on ne sait pas si c'est l'avis du promoteur ou de l'investigateur qui fera foi, le promoteur ayant beaucoup plus à perdre sur le plan financier en cas de suspension ou arrêt de l'essai que l'investigateur.

Cas des infractions : (article 12)

De même, dans le cas où « le promoteur ou l'investigateur ou tout autre intervenant dans l'essai ne répond plus aux obligations qui lui incombent », il s'agit alors d'**infractions** et l'autorité compétente « les en informe **immédiatement** (ainsi que les autres états membres) avec un 'plan d'action' qu'il doit mettre en œuvre pour remédier à cet état de fait. ».

A la décharge de cette notion de délai, qui donne le sentiment d'une plus grande réactivité, les comités d'éthiques n'interviennent aucunement dans la procédure bien qu'ils en soient nécessairement informés. Le pouvoir de suspension ou d'arrêt d'un essai en cours demeure un pouvoir d'un état membre... et ce sont les autorités compétentes des autres états membres qui se manifesteront en l'espèce, en suspendant ou interdisant à leur tour, ou en maintenant l'essai (mais sans doute exceptionnellement) (Demarez, 1999).

2) Une pharmacovigilance européenne (article 16 et 17)

a) Notifier en respectant les délais (et le caractère inattendu)

Directement liés à la sécurité de l'essai clinique, et donc des personnes se prêtant à des recherches, les articles 16 et 17 traitent respectivement de la 'notification des *événements* indésirables' et de la 'notification des *effets* indésirables *graves*' que l'on peut regrouper sous le terme de **pharmacovigilance**.

La directive, dans son article 2, rappelle sa définition d'un effet et d'un événement indésirable :

- le terme 'événement' regroupe « toute manifestation nocive chez un participant à un essai clinique », que cette manifestation soit lié au traitement administré ou non.
- le terme 'effet', lui, est employé si la manifestation nocive est due au médicament ; il est donc plus restrictif.

A ces deux termes peuvent être ajouté le qualificatif ‘grave’ : un effet ou évènement indésirable est qualifié de ‘grave’ si :

- 1) il entraîne la mort
- 2) met en danger la vie du participant
- 3) nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l’hospitalisation
- 4) provoque un handicap ou une incapacité important ou durable
- 5) se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale.

La législation française, elle, est claire : le **promoteur**, informe, dès qu’il en a connaissance, l’autorité compétente, de tout **effet grave susceptible d’être dû à la recherche** (décès, hospitalisation, séquelles organiques ou fonctionnelles). Il transmet tout *fait nouveau* concernant le déroulement de la recherche, lorsque celui-ci est susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche (Chemtob, 2001).

La législation prévoit également des délais : si l’Effet Indésirable Grave (ou EIG) est un décès ou met en jeu la vie des patients, l’investigateur doit le déclarer dans les 24 heures au promoteur : ce dernier a ensuite 7 jours maximum pour en informer l’ AFSSAPS. Pour les autres EIG dus à la recherche, le délai est plus long : il est de 15 jours.

Cette notification doit se faire obligatoirement que l’EIG survienne sur le territoire national ou au plan international pour tout essai comportant des centres français (Rossi, 1999). L’évaluation de ces effets est effectuée par le groupe d’experts de l’AFSSAPS.

b) Une plus grande sélectivité dans les notifications

La directive apporte quelques changements : premièrement, « l’investigateur notifie *immédiatement* au promoteur tous les évènements indésirables graves, *à l’exception de ceux qui sont recensés dans le protocole ou dans la brochure* de l’investigateur comme ne nécessitant pas une notification **immédiate** ». L’avantage est de restreindre les notifications à celles qui sont pertinentes et inattendues et ne pas surcharger le promoteur de données jugées inutiles puisque prévisibles.

Cela obligera l'investigateur à bien connaître la brochure investigateur sur les EIG attendus et à l'attaché de recherche clinique de contrôler l'intérêt d'une telle notification. La première notification (ou déclaration initiale) devra également être suivie de « rapports écrits détaillés », aussi demandés par la loi HURIET.

Quant aux 'autres' évènements indésirables (c'est-à-dire « les évènements indésirables et/ou les résultats d'analyse anormaux définis dans le protocole comme déterminants pour les évaluations de la sécurité »), ils ne sont pas à déclarer dans des délais particuliers mais « conformément aux exigences de notification et dans **les délais spécifiés dans le protocole** ».

Il y a donc une notification « en temps réel » pour les EIG inattendus et pour les autres, selon ce que chaque protocole préconise : soit au final une notification singulièrement multiforme.

Comme le souligne l'article 16 4), le promoteur devra également conserver tous les évènements indésirables dans un registre et ainsi les remettre aux états membres qui en font la demande.

Il faut cependant se rappeler que, « compte tenu de la pratique des essais comparatifs en double insu, et *en dehors de toute obligation* de lever l'insu pour chacun de ces incidents, ces éléments ne seront, *en général*, déterminants pour l'évaluation de la sécurité **qu'au moment de l'expression des résultats, (donc) postérieurement à l'essai lui-même** » (Demarez et Husson, 1998).

Enfin, il faut remarquer que l'allocation des traitements dans les essais cliniques se fait le plus souvent selon une procédure de randomisation, et que pour ceux en double aveugle, la survenue d'un effet indésirable grave inattendu peut ne pas être obligatoirement imputable au traitement : certes, il faudra le déclarer mais cela ne permet pas en l'état la surveillance des effets indésirables... afin de garantir l'arrêt immédiat de tout essai... faute de possibilité de rapporter l'effet à un produit identifié ; la directive, que ce soit dans son article 16 ou 17, ne donne d'ailleurs aucune information sur une éventuelle levée d'insu **systématique** devant tout évènement.

c) La mise en jeu des Comités de Protection

L'autre point qui paraît nouveau, toujours dans ces mêmes articles, est la mise en jeu des comités d'éthique dans ce circuit de notification.

Ainsi, deux cas sont à distinguer :

Tout d'abord, en cas de décès notifié d'un participant : l'investigateur en informe non seulement le promoteur (le plus rapidement possible : 24h) mais aussi le **comité d'éthique**. Le promoteur, dans un délai maximum de 7 jours (à compter du moment où le promoteur a eu connaissance de ce cas), devra s'assurer que cette information a bien été transmise à ce comité d'éthique et à toutes les autorités compétentes des états membres. En cas de demande de renseignements complémentaires, ceux-ci devront également être transmis au comité d'éthique et aux autorités compétentes dans un délai de 8 jours.

Deuxièmement, en cas d'effets indésirables graves inattendus autres que ceux ayant entraîné ou pouvant entraîner la mort, la procédure est la même si ce n'est que les délais sont plus longs : 15 jours.

Enfin, le promoteur devra également avertir les autres investigateurs. La directive précise même que 'chaque état membre' devra s'assurer de l'enregistrement de ces effets ; et ce n'est pas tout : outre la notification 'au jour le jour', le promoteur doit fournir « une liste de toutes les suspicions d'EIG » survenus dans **l'année** écoulée ainsi qu'un « **rapport** concernant la sécurité des participants » aux états membres et **au comité d'éthique**.

On voit donc bien encore une fois le rôle grandissant que tiendront les comités de protection, qui seront informés des effets indésirables graves survenus depuis le début de l'essai et participeront donc davantage au suivi des essais et surtout à la sécurité des personnes.

Néanmoins, une question va alors se poser : le rôle du comité est-il celui d'un récepteur passif ou a-t-il un pouvoir d'intervention sur la poursuite de l'essai, au risque d'un conflit de compétence avec les autorités ? (Demarez et Husson, 1998).

L'autre point négatif sera pour le promoteur, qui devra tenir à jour son 'registre détaillé' et verra probablement sa charge de travail augmentée, au même titre d'ailleurs que les comités de protection qui devront faire face à cet afflux de données.

Le point-clé sera tout de même le pouvoir des comités de protection sur l'arrêt de l'essai.

Directement lié à la notification des effets/événements indésirables graves, et dans un but plus pragmatique, **l'article 18** précise que des indications détaillées (ou notes explicatives) seront formulées sur « l'établissement, la vérification et la présentation des rapports sur les événements/effets indésirables, ainsi que les **modalités de décodage** concernant les effets indésirables graves inattendus » : aucun commentaire ne peut donc être fait ce jour.

d) La mise en place d'une base européenne de données

En poursuivant l'analyse de **l'article 17**, on s'aperçoit que la directive introduit un nouvel outil pour mieux gérer les effets indésirables graves : **une base européenne de données** qui contribuera elle aussi à une meilleure protection des personnes.

Cette base européenne de données va donc contenir les effets indésirables graves inattendus, qui seront *immédiatement* introduits par le promoteur et uniquement accessibles « aux autorités compétentes des états membres, à l'agence (Européenne du médicament) et à la Commission (Européenne) ». C'est cette agence qui mettra 'en ligne' ces informations pour les autorités compétentes.

La directive, dans son (9), précise que la raison d'être de cette base de données est la possibilité « que les états membres... disposent des *informations* relatives au **contenu**, au **commencement** et à la **fin** dudit essai, et que tous les états membres puissent disposer des **mêmes informations** ». L'alinéa (18) précise aussi, en pré requis, qu'il est, « nécessaire de prévoir la surveillance des effets indésirables survenant lors des essais cliniques », « au moyen des procédures communautaires de surveillance (pharmacovigilance) ».

Mais c'est au niveau de l'article 11 de la directive, intitulé « échange d'informations » que nous prenons connaissance des 'informations' qui alimenteront cette base.

Elle devra donc contenir :

- des données extraites de la demande d'autorisation et ses éventuelles modifications apportées
- les éventuelles modifications apportées au **protocole** (= **amendements**)
- l'**avis** (obligatoirement) favorable du comité d'éthique
- la déclaration de **fin** d'essai
- la mention des **inspections**, réalisées sur la conformité aux BPC.

D'autre part, c'est la Commission (Européenne) avec le concours de l'Agence Européenne du médicament qui assurera le fonctionnement de cette base (cf. article 11). Des indications détaillées seront bien sûr publiées sur les données à introduire dans cette base ainsi que « les méthodes à utiliser pour l'échange, par voie électronique, de ces données » : il va de soi que ces échanges d'information devront être réalisés en toute sécurité mais aussi, « dans le strict respect de la confidentialité des données ».

En effet, c'est un des grands points d'interrogation qui constitue un point de souci pour les industriels : en effet, la situation suivante pourrait faire frémir : deux entreprises ont chacune une molécule voisine en cours de développement. L'une dispose d'une expertise interne, l'autre non. La première met en place son plan de développement, qui constitue une base de données accessible à toute les agences européennes. La seconde, ne sachant pas très bien comment assurer le développement de sa molécule, consulte l'agence de son pays d'origine (Rossi, 1999).

Mais cette réflexion n'est peut-être plus à l'ordre du jour, car la directive, dans son article 11) 1) précise bien que « cette base de données sera **accessible uniquement** aux autorités compétentes des états membres (donc l'AFSSAPS ou DGS en France), à l'agence européenne du médicament et à la Commission Européenne » donc pas aux promoteurs.

Mais ce dispositif sera-t-il suffisant ? L'agence consultée pourra-t-elle rester totalement indépendante, alors qu'elle a connaissance de la totalité du plan de développement du concurrent à travers cette base de données ? Les intérêts économiques nationaux demeurent trop importants (Rossi, 1999).

Il s'agit donc bien d'éviter l'incorporation d'informations confidentielles susceptibles de bénéficier aux concurrents commerciaux (Chemtob, 2001). Pour bien appuyer son propos, l'alinéa (17) précise bien que la directive est « applicable sans préjudice de la directive 95/46/CE, relative à la **protection des personnes physiques** à l'égard du traitement des données à caractère personnel *et* à la **libre circulation** de ces données ».

En dehors de ces considérations économiques, c'est au travers des avis du comité d'éthique et des inspections réalisées qui seront disponibles '**en ligne**', que la protection des personnes s'en trouvera améliorée du fait d'un meilleur suivi des essais par les autorités. La base de données de pharmacovigilance permettra une vue d'ensemble sur les effets indésirables graves inattendus survenus dans les essais sur le territoire européen mais aussi dans les pays tiers.

Enfin, cette base de données sera dénommée 'EUDRACT' et sera reliée à une base de données *spécifique* de pharmacovigilance dénommée EUDRAVIGILANCE mais indépendante.

Un autre intérêt sera d'améliorer la reconnaissance mutuelle des AMM par l'accès facilité aux résultats des essais cliniques : le fait de procéder, par application stricte du principe de subsidiarité, à une centralisation géographique de ces données dans une base, spécialisée à cet effet, et dotée de toutes les protections nécessaires, est de nature à faciliter grandement cette reconnaissance mutuelle (Chemtob, 2001).

III Pour faciliter et promouvoir les essais européens ?

Nous allons maintenant poursuivre l'analyse de cette directive sous un autre angle : la directive ne cherche-t-elle pas plutôt à faciliter et promouvoir les essais européens afin de permettre une libre circulation des produits et aboutir à une plus grande compétitivité internationale ?

Mais sur quelles bases repose cette affirmation ? (Demarez et Husson, 1998)

Premièrement, tous les états membres ont **déjà** pris des mesures de protection des personnes en fonction de *conventions internationales et/ou de dispositions législatives*.

Deuxièmement, la confidentialité nécessaire en matière de données cliniques était déjà abordée par les dispositions de la directive 95/46/CEE, relative à la protection des personnes à l'égard du traitement des données à caractère personnel : cet aspect n'est donc pas du ressort du présent projet.

Troisièmement, la base juridique sur laquelle se situe explicitement le projet est l'article 100A du traité instituant la communauté européenne, qui est, lui, relatif à l'établissement et au fonctionnement du *marché intérieur* (spécifiquement ici en matière de médicaments), et non à la protection des personnes : d'ailleurs, une phrase en préambule de la directive ne trompe pas : 'vu le traité instituant la communauté européenne, et notamment son article 95'.

En définitive, on peut douter que la protection des personnes soit le but principal visé par le projet de directive, ce d'autant qu'il y est préconisé une étroite coopération entre la commission et les états membres 'au sein d'un comité pour l'adaptation au progrès technique des directives relatives à l'élimination des entraves techniques aux échanges dans l'industrie pharmaceutique'.

D'autre part, l'origine même de la directive appuie cette constatation : tout d'abord, l'EORTC (Organisation Européenne pour la Recherche et le Traitement du Cancer) a manifesté son

mécontentement auprès de la Commission Européenne au sujet de **retards** dans le lancement d'essais multicentriques internationaux.

Ces retards seraient liés à la disparité des organisations des différents états européens en matière de législation ou de réglementation, concernant directement ou indirectement les recherches biomédicales et cette diversité constituait vis-à-vis des expérimentations similaires engagées aux Etats-Unis un *handicap*, pouvant se traduire par des délais préalables à la mise en œuvre de l'ordre de 6 mois (Demarez et Husson, 1998).

De la même manière, l'IRDAC (Comité Consultatif de la Recherche et du Développement Industriel, auprès de la commission européenne) a suggéré l'introduction d'une **procédure normalisée**, pour *faciliter et accélérer le lancement d'essais cliniques en Europe*, afin de rendre l'activité plus *compétitive*.

Mais alors, **quels sont les points à améliorer ?**

Tout d'abord, au niveau de l'avis rendu par le comité d'éthique : certains pays prônaient l'avis unique tandis que d'autres conservaient un avis « à l'échelon de chaque subdivision territoriale (province, régions..) » : la directive, nous l'avons déjà vu, préconise l'avis unique (cf. article 7) avec ses avantages mais aussi ses inconvénients (cf. nouvelles attributions des comités de protection).

Ensuite, la procédure suivie par les différents états membres pour *commencer un essai clinique* divergeait : certains pratiquaient la 'déclaration d'intention', d'autres 'l'autorisation de mise en place' ce qui ne facilite pas le lancement des études.

Enfin, en ce qui concerne la préparation des lots de produits destinés à l'essai, des différences nationales se manifestent, que ce soit à propos des divers bordereaux de contrôle ou des étiquetages, conduisant le promoteur, pour un même essai multicentrique international, à des **étiquetages multiples** (Demarez et Husson, 1998).

De même, la vérification de la conformité des données de l'essai aux bonnes pratiques cliniques (BPC) et l'identification d'éventuelles infractions divergeaient d'un pays à l'autre, concernant, les missions, le champ d'investigation et le mode d'expression dévolus aux agents de l'administration.

Là encore, cela ne contribuait pas à faciliter la mise en place et le suivi des essais multicentriques.

Comment, alors, la directive contribue t-elle à faciliter et promouvoir les essais en Europe ?

En rationalisant les procédures (documentaires et administratives) pour la réalisation d'un essai.

A) Une procédure commune à suivre avant tout démarrage d'essai clinique

le promoteur fait sa 'demande d'autorisation' à l'autorité compétente (l'AFSSAPS ou DGS en France) « en bonne et due forme » : à ce jour, les renseignements qui doivent accompagner cette demande ne sont pas clairement précisés (cf. article 9 §8 a) ; toutefois, la *forme* et le *contenu* de la **demande** seront standardisées et les renseignements à fournir en sus porteront « sur la qualité et la fabrication du médicament expérimental, les essais toxicologiques et pharmacologiques, le protocole et les informations cliniques relatives au médicament expérimental (notamment la brochure investigateur) » (cf. article 9 §8 a).

Comme « le promoteur ne peut commencer un essai clinique qu'après délivrance d'un avis (NB : obligatoirement ?) favorable de la part du comité d'éthique », il devra également lui envoyer sa demande pour avis. Cette double procédure peut cependant « se dérouler en **parallèle**, selon *ce que souhaite le promoteur* ».

Après l'envoi de cette demande d'autorisation à l'autorité compétente et au comité d'éthique, un **délai** pour la réponse est accordé : de 60 jours maximum (soit 2 mois environ) à compter de la date de la réception de la demande.

Dans le cas où la demande du promoteur ne serait pas complète, le comité d'éthique et l'autorité compétente peuvent formuler une demande de renseignements complémentaires mais une fois et une seule. Le délai de 60 jours est alors suspendu jusqu'à réception des informations. Il faut remarquer que le comité d'éthique peut demander des **renseignements** en complément alors que l'autorité compétente formule des **objections** sur le contenu de la demande.

L'avis rendu par le comité d'éthique est communiqué au promoteur mais aussi à l'autorité compétente. Cette dernière peut examiner la demande d'autorisation dans un délai inférieur à 60 jours si l'état membre le souhaite et si « cela est conforme à la pratique habituelle ».

L'absence de notification d'objections motivées au promoteur autorise le début de l'essai.

La directive prévoit un délai plus long pour « les essais impliquant les médicaments de thérapie génique et/ou cellulaire et tous les médicaments contenant des OGM » : 30 jours de plus soit au final 90 jours (3 mois). Ce délai de 90 jours peut même être doublé (6 mois) si le comité d'éthique ou l'autorité compétente « consulte un groupe ou un comité, (sous-entendu) d'experts extérieurs » ; de plus l'autorisation pour débiter de telles études n'est plus implicite mais doit être **écrite**. Par contre, « il n'existe pas de limitation de la durée du délai d'autorisation pour la thérapie cellulaire **xéno génique** » et les essais de thérapie génique aboutissant à des *modifications de l'identité génétique du participant* ne peuvent être conduits.

Ce que propose ici la directive sur la manière de **débiter** un essai appelle cependant quelques remarques : les avantages d'une telle procédure ne se verront qu'à l'usage ; toutefois, elle ne diffère pas fondamentalement de celle employée en France :

- Pour rappel, c'est l'investigateur qui soumet le projet à l'avis du CCPPRB compétent de sa région ; ici, ce sera donc le promoteur lui-même.
- Le délai de réponse était de 5 semaines, en revanche il est plus long selon la directive.

- De même, le promoteur adressait une lettre d'intention à l'autorité compétente et **aucun délai** n'était mentionné pour la réponse : la directive parle, elle, de 'demande d'autorisation' et **fixe des délais**, en distinguant deux cas : le cas général et le cas particulier des essais avec thérapie cellulaire/génique.

D'autre part, il faut souligner que l'avis du comité n'est plus consultatif : d'ailleurs, on ne parle plus de CCPPRB mais de CPP.

La définition de délai précis et la possibilité d'envoi parallèle du dossier de demande d'autorisation contribuent donc à accélérer le mouvement, du moins dans certains pays européens.

L'autre intérêt est aussi de fixer le même délai de réponse pour tous les pays européens : à titre d'exemple, il s'écoule entre 4 et 8 semaines au Portugal, aux Pays-Bas et Belgique et jusqu'à 43 à 52 semaines en Italie !! (François, 1998), ce qui ne facilite pas la mise en place d'essais multicentriques européens.

Si les conditions de commencement ou de mise en œuvre d'essais cliniques multicentriques impliquant plusieurs états membres diffèrent, la commission peut demander aux états membres concernés d'indiquer les raisons de ces différences (Chemtob, 2001).

Par contre, c'est bien un **régime dit d'autorisation** qui est préconisé : cela diffère de la procédure de notification ou de déclaration d'intention que l'on connaît en France ; il faut donc attendre l'autorisation de l'autorité compétente et par voie de conséquence l'avis du comité d'éthique. La procédure de notification permettait en effet de commencer un essai immédiatement sauf contre-ordre exprès (François, 1998).

Un autre point problématique est l'attitude à adopter en cas d'avis divergent entre l'autorité compétente et le comité d'éthique ? Ces deux organismes communiqueront-ils durant ce délai de 60 jours maximum ? .

Il semblerait donc que l'état a une compétence liée : il serait contraint alors de prendre des décisions conformes à l'avis du comité d'éthique (sauf recours à son pouvoir de police administrative) (Demarez, 1999).

On parle donc plutôt de procédure de codécision. En cas d'avis défavorable du comité d'éthique, l'autorité compétente pourra peut-être malgré tout passer outre ou définir une liste d'essais pour lesquels l'essai peut débiter avant l'avis du comité d'éthique. (Demarez, 1999).

Enfin, le délai d'attente de 60 jours maximum semble exagérément long : selon lui, il serait plus rationnel de décider que l' AFSSAPS doit donner une autorisation préalable dans un délai acceptable, de l'ordre de 30 jours, au lieu de tout bloquer en gardant le silence pendant 60 jours . L'effet pervers d'un tel délai serait d'inciter les firmes pharmaceutiques d'aller demander des autorisations d'essais de manière préférentielle dans les pays de l'union européenne qui seront les plus rapides à se décider, et on voit déjà la compétition entre les agences réglementaires, le *dumping* des agences ! (Jaillon, 2003).

A l'inverse, en cas de non respect du délai maximum de 60 jours, que se passera-t-il ? : L'accord est-il réputé acquis ou le dossier est confié à un autre comité ? Ce qui ne devrait pas faire gagner du temps !

B) Une manière commune de conduire un essai clinique (cf.article 10)

Deux points particuliers sont, tout d'abord, précisés par la directive :

Pour le cas où le promoteur apporte des *modifications* au protocole (on parle alors d'amendement au protocole), il doit en informer les autorités compétentes des états membres **ainsi que** les comités d'éthique 'concernés' : cela ne change rien à ce qui est déjà en place en France, si ce n'est que cette procédure ne s'applique que pour les modifications qualifiées de « substantielles ». La directive fixe alors un délai de réponse pour le comité d'éthique de **35 jours** « à compter de la date de la réception de la proposition de modification en bonne et due forme ». De même, pour « la survenue de *tout fait nouveau*... susceptible de porter atteinte à la **sécurité**

des participants de l'essai », la directive précise que l'information doit être transmise par le promoteur à la fois aux autorités compétentes et comités d'éthique **sans délai**.

Le deuxième point concerne la fin de l'essai : la encore des délais sont impartis ; l'autorité compétente et le comité d'éthique doivent être avertis de la fin de l'essai dans les 90 jours soit 3 mois après la sortie du dernier patient. Le délai est réduit à 15 jours en cas d'arrêt anticipé.

On constate donc, là encore, au travers de ces deux points, la volonté de la directive **d'imposer des délais**, à destination du promoteur ou des comités d'éthique et ainsi imposer une cadence commune dans la conduite de l'essai à tous les pays européens.

La critique que l'on peut formuler concerne plutôt l'emploi du qualificatif 'substantielles' pour les éventuelles modifications du protocole : la directive ne définit pas explicitement ce terme et à l'extrême, on peut en conclure qu'il peut être passé outre l'avis du comité d'éthique et de l'autorité compétente dans certains cas...

Toujours dans l'optique de faciliter les essais multicentriques entre les pays européens, la directive prévoit qu'une « **personne qualifiée** » puisse veiller à l'exécution des exigences de la directive 91/356/CEE concernant la *fabrication et le contrôle de chaque lot de médicament expérimental*.

Cette personne qualifiée devra donc s'assurer que les BPF ont été suivies, que le médicament expérimental soit fabriqué dans l'état membre concerné, dans un pays tiers, ou bien déjà commercialisé et importé d'un pays tiers.

Ces contrôles de qualité seront bien sûr consignés dans « un registre ou un document équivalent » afin d'être accessibles, pour une période non inférieure à 5 ans, aux « agents de l'autorité compétente » ou inspecteurs.

Bien que ces dispositions contribuent indirectement à la sécurité des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales, et que, « les principes des bonnes pratiques de fabrication s'appliquent (aussi) aux médicaments expérimentaux » (cf. préambule(12) directive), il est clair que l'objectif poursuivi ici est la libre circulation des produits en essai clinique en Europe : la directive ne dit-elle pas que « si les points a) b) et c) (article13§3) sont respectés, les

médicaments expérimentaux sont **dispensés des contrôles ultérieurs** lorsqu'ils sont importés d'un autre état membre, accompagnés des certificats de libération des lots signés par la personne qualifiée » !

L'expérience montre en effet que des médicaments en essai peuvent se voir 'bloqués' à une frontière et être la source de retard au démarrage d'un essai... et cette notion de 'BPF équivalentes' serait un moyen de lever cet obstacle.

Le paragraphe 5 de l'article 13 semble offrir une possibilité (transitoire ?) de déroger aux conditions d'exercice de cette personne qualifiée.

Quant aux « éléments à prendre en compte lors de l'évaluation des produits en vue de la libération des lots dans la communauté », ils seront détaillés à partir des BPF mais la directive ne les énumère pas.

De même, dans l'article 14 concernant l'étiquetage de ces médicaments, la directive n'est pas plus diserte, si ce n'est que cet étiquetage suivra le guide des BPF publié par la Commission Européenne. Ainsi, trois situations particulières sont distinguées, bien qu'elles regroupent finalement le cas de médicaments déjà titulaires d'une AMM mais utilisés dans le cadre d'un essai clinique. Le but poursuivi est de standardiser l'étiquetage et l'attitude à adopter pour le cas particulier de médicaments déjà sur le marché : sur ce dernier point, la directive, dans son préambule (14), est très claire : « tenir compte de la situation particulière des essais dont la conception ne requiert pas de fabrication ou de conditionnement particulier ».

Enfin, pour s'assurer que chaque état membre respecte les procédures documentaires et administratives préconisées, il est prévu de « vérifier la conformité avec les BPC et les BPF des médicaments expérimentaux » (cf. article 15). Ce rôle de police sera dévolu aux inspecteurs, nommés par chaque état membre. Ils seront amenés à inspecter, en particulier, « le ou les sites où se déroule l'essai clinique, le site de fabrication du médicament expérimental, tout laboratoire d'analyses utilisé pour l'essai clinique et/ou les locaux du promoteur » (cf. article 15).

Point très important, ces inspections sont « effectuées au nom de la Communauté Européenne et leurs résultats sont reconnus par tous les autres états membres » : c'est donc bien le principe de reconnaissance mutuelle des inspections entre états-membres qui est posé, avec un souci d'une plus grande transparence ; le tout étant coordonné par l'Agence Européenne du médicament.

Il faudra néanmoins être attentif à ceci : comme les informations contenues dans le rapport d'inspection pourront être diffusées très largement (cf. article 15, §2), elles ne devront pas porter préjudice au promoteur ni même aux patients. (cf. préambule (16) directive)

C'est donc toute **l'assurance qualité** qui est visée par cet article 15 de la directive : chaque centre investigateur, de chaque état membre devra s'assurer qu'il possède bien toute la documentation se rapportant à l'essai clinique, qu'il connaisse les procédures d'inspections et enfin il devra définir ses méthodes d'archivage.

Quant au projet de soumettre les médicaments *expérimentaux* aux mêmes exigences de qualité et de sécurité de fabrication que les médicaments destinés à être *commercialisés* (François, 1998), cela ne va pas être sans problème : surtout pour les promoteurs institutionnels. Les conséquences seront, selon eux, une surcharge technique et administrative et donc des délais supplémentaires, certes moins graves pour des promoteurs industriels.

Certaines critiques s'élèvent devant cette directive essentiellement d'inspiration industrielle et (qui) ignore totalement la réalité très différente de la recherche clinique **académique** ; Denis Lacombe, président de l'EORTC renchérit : « les BPF nous obligeraient à fournir nous-mêmes les lots thérapeutiques aux hôpitaux et donc à les acheter.... Mais aussi à reconditionner et étiqueter les produits selon des **règles très strictes**, qui nécessitent un équipement lourd : avec ses budgets, l'industrie se conformera sans trop de peine à cette disposition. Pas nous. » (François, 1998).

Avec cette conformité aux BPC et BPF, on touche du doigt le problème du coût de la recherche clinique : les moyens humains et matériels rendus nécessaire par cette directive sont loin d'être négligeables (Rouësse, 2003) et il serait utile d'introduire des règles spécifiques de fabrication et d'étiquetage pour la recherche institutionnelle de même de l'exonérer de la fourniture **gratuite** des médicaments.

Promouvoir la recherche européenne, oui, mais quelle recherche ?

On peut noter cependant que l'article 19 de la directive, dans son paragraphe 2, laisse une marge de manœuvre aux états membres sur ce point.

Avant de conclure cette présentation et analyse de la directive, il faut également s'intéresser au **champ d'application** de cette directive : elle concerne les essais cliniques de *médicaments* et elle ne « s'applique pas aux essais non interventionnels » (cf. article I).

Elle définit d'ailleurs dans l'article 2 § c) un essai non interventionnel comme « une étude dans le cadre duquel le ou les **médicaments** sont **prescrits de la manière habituelle**, conformément aux conditions fixées dans l'AMM ». Sont donc exclus les essais cliniques **non** médicamenteux (ex : études concernant les dispositifs médicaux, les produits cosmétiques) et les études observationnelles pures (ex : études en épidémiologie au sens large), qui continuent donc à suivre les dispositions légales de chaque pays. On peut regretter que le champ d'application de la directive soit restreint et fasse perdurer un double standard de BPC, l'un pour les essais interventionnels, l'autre pour les essais non interventionnels.

Partie III

IMPLICATIONS PRATIQUES POUR UN PROMOTEUR

Après avoir, dans une première partie, fait un survol historique des textes encadrant la recherche clinique, puis, dans un second temps, présenté et analysé la directive sur les essais cliniques de médicaments, nous allons maintenant décrire les différentes étapes qu'un promoteur devra suivre, en pratique, pour mener à bien une recherche.

La directive européenne 2001/20/CE ne présente finalement que des grandes lignes directrices, que chaque pays membre de l'union européenne devra transposer dans son droit interne, pour publier des décrets d'application.

Les procédures de transposition impliquent d'effectuer deux types de travail en parallèle :

- D'un côté, il s'agit d'adapter la directive en langue française.
- De l'autre, émettre des recommandations et des directives **éducatives** complémentaires.

Pour cela, la commission européenne a constitué des groupes de travail :

Un groupe de travail à Bruxelles s'appliquera à expliciter ce que la directive prévoit en terme de fonctionnement de l'essai et les formats de dossiers, c'est-à-dire, les BPC, la soumission au comité d'éthique et la documentation qui doit être fournie par le promoteur, la soumission à l'autorité compétente, la base de données en matière d'essais cliniques et les conditions de déclaration des Effets Indésirables Graves.

Un autre groupe de travail basé à Londres (à l'EMEA) se penchera sur les questions de qualité pharmaceutique, de fabrication et de contrôle.

Ces travaux vont aboutir (ou ont déjà abouti) à la publication de **notes explicatives dérivées** (Detailed Note Guidance, en anglais) : ces textes, environ une dizaine, de portée légale variable, porteront sur les BPC, les documents à fournir aux différentes instances, les BPF, le consentement, la pharmacovigilance, les inspections et ses modalités et le contenu et fonctionnement de la base de données.

Ces notes, publiées dans le but d'aider les états membres à transposer 'harmonieusement' la directive, n'en restent pas moins assez volumineuses (jusqu'à 30 pages..), ce qui n'a pas laissé de marbre les différents professionnels de la recherche clinique. Mais elles étaient de toutes façon prévues, puisque la directive y faisait allusion dans nombre de ses articles.

L'objectif de cette directive n'est pas univoque : d'un côté, elle cherche à mettre les différents pays de l'union européenne sur un même pied d'égalité concernant la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales ; de l'autre, à harmoniser les procédures en tant que telles pour la réalisation d'un essai. Nous avons d'ailleurs analysé les 24 articles de cette directive selon ces deux axes.

Il est également bon de rappeler que la directive ne concerne que le médicament, et que la notion de délai, souvent récurrente, vise finalement à donner des garanties au promoteur sur une réponse dans un délai défini.

Toujours est-il que le monde de la recherche institutionnelle s'est alarmé devant cette montée en puissance des charges administratives et par conséquence financières et humaines, estimant un surcoût de 30% (Meunier *et al*, 2003), sans que cela n'améliore la qualité des études ou la sécurité des patients.

Leur point de vue étaye la thèse selon laquelle la directive a été développée par la branche Direction Générale et Entreprise de la Commission Européenne, donc par et pour le monde industriel.

I Rappels

A) Le promoteur

1) Définition

Selon la directive, un promoteur est une « personne, entreprise, institut, ou organisme responsable du lancement, de la gestion, **et/ou** du financement d'un essai clinique ».

Il devient par ailleurs le seul interlocuteur des investigateurs, CPP et AFSSAPS.

2) Ses rôles

Un certain nombre d'obligations sont dévolues au promoteur. Ainsi, on peut citer :

- Le **lancement de l'essai** : c'est lui qui fait sa demande d'autorisation à l'autorité compétente et au CPP
- La **gestion de la sécurité des patients** : au travers de l'évaluation *préalable* et *continue* de la balance bénéfice/risque, du médicament expérimental et du protocole
- La **gestion de l'essai** : c'est à dire qu'il s'assure de la qualité des données, met en place une assurance et un contrôle qualité, conçoit l'essai et le protocole, gère les données et l'enregistrement, et enfin organise le monitoring et l'archivage des médicaments expérimentaux.
- La **gestion des médicaments en essai** : il joue l'interface avec le fabricant.

Autrement dit, il :

- fait la commande écrite auprès du fabricant
 - conserve les documents relatifs au médicament
 - vérifie la cohérence entre la fabrication et la demande d'autorisation d'essai clinique
 - expédie après un double feu vert et assure une fourniture gratuite des médicaments en essai
 - est responsable de l'expédition, de l'utilisation sur site, des retours et/ou destruction des produits en essai et des éventuels rappels de lots.
 - donne des instructions pour la gestion des produits en essai sur site investigateur
- Le **financement de l'essai**.

3) Responsabilité civile et pénale (loi L1121-10)

En matière civile (indemnisation)

Le promoteur est placé sous le régime de la **faute présumée** : il doit donc indemniser les sujets en cas de faute, sauf s'il prouve que la faute ne lui est pas imputable, ou à celle d'un intervenant. si l'investigateur est fautif, le promoteur devra indemniser le patient et se retourner ensuite contre l'investigateur dans un second temps. En l'absence de fautif, les victimes peuvent être indemnisées par l'Office National d'Indemnisation des Accidents Médicaux (ONIAM). D'ou l'obligation et l'intérêt pour le promoteur de contracter une assurance.

Il est par ailleurs en faute en cas de non souscription de l'assurance civile. Il en est de même s'il passe outre l'avis de l'AFSSAPS et/ou du CPP ou s'il poursuit une étude réputée suspendue ou interdite.

Si plusieurs *personnes* prennent l'initiative de la recherche, elles doivent désigner un promoteur, même si l'essai est multicentrique.

En matière pénale (sanction)

Pour engager la responsabilité (ou culpabilité d'un intervenant), il faut que celui-ci ait commis une infraction, définie par la loi (ex : non recueil du consentement).

4) Remarques

Si l'on reprend *stricto sensu* la définition de la directive, il peut y avoir distinction entre 'lancement' et 'gestion' et 'financement' d'un essai clinique (cf. « et/ou) : le promoteur pourrait donc s'affranchir de prendre en charge la totalité de la recherche.

D'autre part, la directive ne distingue pas les deux *catégories* de promoteur, que sont: les promoteurs *institutionnels* et *industriels*. Cela présuppose donc qu'ils devront respecter les mêmes charges, ce qui peut poser un problème pour les premiers dans le cas d'une recherche multiétatique.

II La demande d'autorisation et/ou de commencement d'essais cliniques (AFSSAPS, 2004)

Il existe **deux** conditions cumulatives et indépendantes pour qu'un promoteur puisse débiter une recherche :

- La demande d'autorisation à l'autorité compétente : soit l'AFSSAPS pour les Essais cliniques avec des médicaments et dispositifs médicaux, la DGS (Direction Générale de la Santé) pour les produits de recherche autre que ceux cités à l'article L5311-1 du CSP.

- La demande d'avis au CPP ou Comité de Protection des Personnes.

A) La demande d'autorisation à l'Autorité Compétente

Le promoteur ne se contente plus de déclarer son intention de débiter un essai à l'Autorité Compétente, mais doit obtenir une autorisation de sa part.

Nous avons donc le passage d'un régime de déclaration à celui d'autorisation.

L'autorité compétente donne ou non son **autorisation** 'implicite' ou 'explicite' dans un délai maximum de 60 jours, selon la directive. Cependant, 30 jours seulement pourraient suffire en pratique.

Chronologiquement, les étapes qui suivent l'envoi du dossier de demande d'autorisation sont les suivantes :

1) La réception du dossier de demande d'autorisation d'essai clinique par l'Autorité Compétente

Que contient ce dossier ? (Annexe 6)

Il est subdivisé en trois parties, qui sont : le dossier administratif, le dossier de l'essai clinique et le dossier médicament expérimental.

Le Dossier Administratif sera composé de :

- La lettre (ou courrier) de demande d'autorisation
- Le formulaire de demande (annexe7) : commun à toute l'Union Européenne, commun aux CPP. Il sera soumis électroniquement dans la base de données EUDRACT, par l'Autorité Compétente.
- L'attestation d'assurance (+/- attestation de représentation)

Le Dossier Essai Clinique contient lui :

- Le protocole (au format ICH)
- Le Résumé protocole
- La Note d'information patient et le consentement
- La Brochure Investigateur actualisée (au format ICH)

Quant au Dossier Médicament Expérimental (= DME ou IMP), il est lui-même divisé en **3 parties**. Il comporte :

- Les données portant sur la **qualité** chimique ou biologique et pharmaceutique (= dossier pharmaceutique)
- Les données non cliniques et toxicologiques
- Les données cliniques

Il s'agit donc de fournir toutes les données disponibles sur le médicament : par conséquent, le dossier doit être très complet et une simple lettre d'intention ne suffit plus.

Dès lors, cela peut poser un problème potentiel pour un promoteur institutionnel, d'où la possibilité d'envoyer un dossier 'allégé' ou simplifié : dans ce cas, la brochure investigateur est alors suffisante pour renseigner les données non cliniques et cliniques. Cependant, le promoteur doit le signaler dans la lettre de demande.

Néanmoins, l'envoi d'un dossier simplifié n'est possible que dans 4 cas de figures :

Soit le médicament a déjà une AMM dans un état membre

Soit le médicament a une AMM mais est disponible sous une autre forme ou dosage

Soit le médicament n'a pas d'AMM mais le Principe actif en a une

Soit un essai clinique avec ce médicament a déjà été autorisé

Dans la majorité des cas, le promoteur doit envoyer un **Dossier Complet**, au format CTD (Document Technique Commun) : c'est un **format unique** (\neq contenu unique) de demande des dossiers d'AMM pour l'Europe, de NDA pour les USA et de JNDA pour le Japon. Le CTD est constitué de 4 modules, le premier module étant **spécifique de la région**, et donc non inclus dans le CTD.

Ces 4 modules sont :

Le Module 1 : spécifique à la région concernée par le dépôt de la demande

Le Module 2 : concerne les résumés : RCP, (= dossier essai clinique)

Le Module 3 : les éléments qualités

Le Module 4 : les études non cliniques

Le Module 5 : les études cliniques

= dossier médicament expérimental

2) Le listing des documents réceptionnés et l'évaluation de leur recevabilité

Dans un deuxième temps, l'Autorité Compétente doit lister les documents réceptionnés et s'assurer de leur conformité. Dans le cas contraire, une demande d'informations complémentaires est envoyée au promoteur.

3) L'évaluation de la demande d'autorisation

Par qui est-elle réalisée ?

Elle est réalisée par l'unité essai clinique de l'AFSSAPS

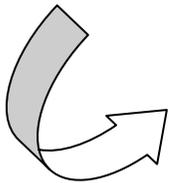
Qu'est ce qui est évalué ?

Le Dossier Administratif : qui permet de renseigner la **base de données EUDRACT**

Le Dossier Essai Clinique : qui permet d'évaluer le protocole

Les trois parties du Dossier Médicament Expérimental

Concernant ce Dossier Médicament Expérimental, l'Autorité Compétente va ainsi évaluer :



La Qualité pharmaceutique :

Nous ne développerons pas cet *item* (Pour plus de détails, se reporter à la Directive et aux indications détaillées, aux recommandations de l'AFSSAPS après la phase pilote (phase I : disponible sur <http://www.afssaps.sante.fr>), et aux recommandations européennes).

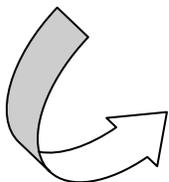
Ce sont les départements de l'AFSSAPS (département de l'évaluation de la qualité pharmaceutique et celui des produits biologiques) qui se chargent de cette évaluation. Ils s'assurent de certains points clés comme :

La bonne définition du produit

L'impact de la qualité sur la balance Bénéfice/risque (exemple : les impuretés ou la sécurité virale pour les produits biologiques).

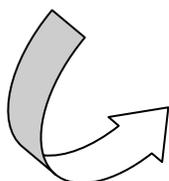
la stabilité du principe actif, qui doit être compatible avec la durée de l'essai, autrement dit tous les problèmes de péremption.

La reproductibilité



Les Données non cliniques et toxicologiques :

Réalisée par l'unité essai clinique de l'AFSSAPS



Les Données cliniques

Avec l'évaluation de la Sécurité et de l'efficacité du protocole proposé, l'estimation de la Balance Bénéfice / risque, et si l'essai est justifié.

Les doses utilisées dans l'essai sont également vérifiées, de même que les critères de non inclusion, l'organisation du suivi des patients, les critères d'arrêt de traitement et d'essai et enfin les modalités de l'information du patient.

4) Les réponses possibles de l'Autorité Compétente

Elles sont au nombre de trois :

- soit l'Autorité donne son autorisation, mais de manière implicite (sauf pour les OGM, thérapie cellulaire ou génique, médicaments avec composants d'origine biologique, et médicaments sans AMM, pour lesquels l'autorisation est explicite).
- soit l'Autorité Compétente pose des questions complémentaires : le temps imparti à l'autorité est alors suspendu jusqu'à réception des réponses du promoteur (on parle de 'clock-stop'). En absence de manifestation du promoteur, la demande d'autorisation est rejetée.

- soit l'Autorité Compétente refuse de façon *explicite en émettant des objections* : l'essai est alors interdit dans ce cas.

B) La demande d'avis au Comité d'Ethique ou Comité de Protection (CPP)

Une procédure **parallèle** à la demande d'autorisation à l'Autorité Compétente est **possible et souhaitable**. Pour rappel, le Comité d'éthique (= Comité de Protection des Personnes se Prêtant à des Recherches Biomédicales (CCPPRB) en France) est désormais baptisé comité de protection des personnes ou CPP.

Le promoteur devient également l'interlocuteur des CPP, alors qu'auparavant, en France, l'investigateur coordonnateur était son interlocuteur.

Le CPP donne alors son avis, qui n'est plus consultatif : il donc doit être favorable !! : Ainsi, au lieu d'avis, on parle plutôt d'autorisation. D'autre part, un seul avis est formulé pour tout le pays. Le CPP donne ou non son autorisation 'implicite' ou 'explicite' dans un délai maximum de 60 jours, selon la directive. Cependant, 30 jours seulement pourraient suffire en pratique.

Chronologiquement, les différentes étapes qui suivent la demande d'avis (ou plutôt d'autorisation) auprès du CPP sont identiques à celles déjà décrites pour l'Autorité compétente.

Nous avons donc :

1) La réception du dossier de demande d'autorisation d'essai clinique par le CPP

Qui sera le même que celui envoyé à l'AFSSAPS, ou du moins une partie commune avec une ckeck-list détaillée (toujours dans un but d'uniformisation du dossier de demande).

Le N° EUDRACT doit également être fourni.

2) Le listing des documents réceptionnés et l'évaluation de leur recevabilité

Dans un deuxième temps, le CPP doit lister les documents réceptionnés et s'assurer de leur conformité. Dans le cas contraire, une demande d'informations complémentaires est envoyée au promoteur. Cependant, Le CPP ne peut formuler qu'une seule demande de renseignements supplémentaires (≠ loi HURIET et ICH).

3) L'évaluation proprement dite

Comme nous l'avons dit précédemment, de nouvelles missions et responsabilités incombent désormais au CPP. Mais toujours avec ce mot d'ordre :

« Que l'aspect scientifique ne prime pas sur l'humanisme » !!!

Qui évalue ?

L'évaluation est réalisée par les membres des CPP, dont des représentants des malades et usagers, nouvellement intégrés aux CPP.

Sur quoi s'appuie l'évaluation ?

Les membres du CPP doivent **s'assurer de différents points**, avant de délibérer (le tout bien sûr dans un **délai** imparti) ; ainsi, ils doivent :

S'assurer que le protocole à évaluer relève du **champ d'application** de la directive, avec une question subsidiaire à l'esprit: Faut-il un même niveau de sévérité et donc de lourdeur administrative pour des recherches peu risquées, que ce soit sur des médicaments, dispositifs ou autres ? D'autre part, il faut s'assurer de l'absence d'interférences possibles avec la loi bioéthique pour les recherches sur prélèvements, collection et leur utilisation présente et future.

Evaluer la pertinence du projet en termes **de bénéfice / risque** et non plus en fonction du caractère avec BID ou sans BID de la recherche ; autrement dit : « quel risque individuel pour un bénéfice individuel mais aussi quel bénéfice collectif sans bénéfice individuel » ? (CNCP, 2004). Le comité de protection devra également évaluer l'intérêt de constituer un comité de **surveillance** indépendant, l'équivalent des DSMB (Data Safety Monitoring Board) américains.

Evaluer la **conception** de l'essai donc analyser le protocole sous un angle plus scientifique.

Evaluer l'adéquation et l'exhaustivité des informations écrites fournies au patient et le mode d'obtention du consentement éclairé : autrement dit, s'assurer de l'intelligibilité de l'information communiquée. Ils tiennent compte également de l'opportunité ou pas d'instaurer 'un délai de réflexion', voire de l'imposer.

Evaluer les montants et les modalités de rétribution ou d'indemnisation des *investigateurs* et *participants* (volontaires et patients) voire de généraliser la possibilité d'indemnisations en fonction « des contraintes subies » (art. L1123-7 CSP).

Vérifier qu'un examen médical est prévu pour tous

Vérifier que les sujets inclus sont couverts par le régime de la sécurité sociale.

Vérifier que promoteur et investigateurs ont souscrit (ou sont couverts) une **assurance** pour 'responsabilité pour faute' : ils ne sont responsables que s'il y a preuves qu'une faute a été commise. Dans le cas contraire, on parlera d'alea thérapeutique.

S'assurer que l'inscription à un fichier ou à un répertoire public des recherches autorisées est prévue. De plus, la possibilité de participer à plusieurs recherches n'est pas exclue.

Vérifier que l'essai clinique n'est pas pratiqué en dehors des lieux de soins, que les actes médicaux prévus ne diffèrent pas de ceux habituellement réalisés par le centre investigateur et enfin que la recherche n'est pas réalisée sur des personnes présentant une condition clinique

distincte de celle pour laquelle le service a compétence. Dans le cas contraire, une autorisation de lieux est nécessaire et doit être octroyée temporairement par le préfet. Elle sera de plus limitée dans le temps.

Vérifier que la recherche est justifiée si elle concerne des **catégories particulières** de personne et que les modalités de leur recrutement sont précisées : il en est ainsi pour les femmes enceintes, mineurs, prisonniers et incapables majeurs.

Concernant les modalités de recueil du consentement, soulever le problème de la personne de confiance pour les patients incompetents mais capables juridiquement. Enfin, il faut souligner, à titre d'exemple, que le groupe *nantais* d'éthique dans le domaine de la santé (GNEDS) peut aider à la résolution des problèmes éthiques. Mais cette instance reste distinct du CPP et lui est seulement complémentaire.

Evaluer la qualification des investigateurs et la conformité des lieux (qualité des installations)

Regarder si les modalités d'informations des patients sur les résultats de l'essai (cf. loi du 4 mars 2002) sont prévues. La possibilité de transmission du protocole à une association agréée sur demande est envisageable, sauf en cas de demande abusive.

Ainsi cela contribue à une plus grande transparence et une participation plus active des personnes avec un mot d'ordre : la personne au cœur du 'dispositif'.

4) La réponse du CPP

Un avis défavorable suffit à empêcher le déroulement de la recherche : une procédure d'appel n'est pour l'instant pas prévue.

C) Points en suspend

L'évaluation bipolaire, c'est-à-dire, à la fois par l'autorité compétente et le comité de protection, du dossier de demande d'autorisation d'essai clinique, soulève cependant quelques questions :

Concernant **les rôles de l'AFSSAPS et du CPP**, un dilemme se pose : leurs missions sont à la fois distinctes et se recouvrent partiellement. Le but pourtant étant de ne pas doubler ! Autrement dit, quel est le champ de compétence du CPP par rapport à l' AFSSAPS ? (Il semble nécessaire de clarifier leurs rôles respectifs).

D'autre part, une communication est-elle prévue entre l'AFSSAPS et le Comité de Protection avec échanges d'informations ? Notamment, en cas de désaccord sur l'appréciation d'un dossier, quelle décision fera foi ?

De plus, comment chemineront les dossiers entre les deux instances ? Quelles seront les éventuelles interfaces ?

De même, quels moyens financiers et humains seront alloués pour ces nouvelles attributions ?

Enfin, quel est le statut juridique d'une instance telle que ces CPP ?

Par exemple, en cas de faute du comité, la responsabilité de l'état est-elle engagée ?

Concernant le fonctionnement des CPP, une simplification des modalités de recrutement des membres est-elle à l'ordre du jour ? (Ex : Appel à candidature).Quelle formation nécessaire et suffisante sera requise pour être membre ? .

De même, va-t-on vers une rémunération à la vue d'une telle expertise ? Une accréditation est-elle envisageable (ex : avec l'élaboration de référentiels par l' ANAES) ?

Au vu de ces nouvelles fonctions, l'optimisation de l'organisation territoriale des comités ne sera que bénéfique.

En France, seul la publication des décrets d'application devrait permettre de répondre à ces interrogations.

III Les médicaments pour essais cliniques

C'est un facteur limitant pour le début d'essai : en effet, sans produit expérimental conforme, l'essai ne pourra jamais débuter !

Nous n'allons cependant que présenter les points clés soulevés par la directive.

1) Leur fabrication ou leur importation

Leur fabrication doit respecter les BPF ou Bonnes Pratiques de Fabrication : un médicament expérimental ne peut se prévaloir d'une qualité moindre sous prétexte de son utilisation dans le cadre d'un essai clinique.

En cas d'importation, l'importateur doit documenter l'application des BPF, car aucun rétrocontrôle n'est prévu ! Le médicament peut ainsi circuler librement en Europe **accompagné des certificats de libération des lots signés**.

La personne qualifiée (dont on a déjà parlée) doit cependant s'assurer que le lot soit l'objet des analyses nécessaires, s'il ne peut attester que le médicament expérimental a été fabriqué selon les BPF.

2) Leur conditionnement ou reconditionnement et leur étiquetage

Les deux points clés concernent la *langue* utilisée et tous les problèmes de *péremption*.

L'*étiquetage* doit faciliter leur circulation dans l'Union Européenne, et ne pas être un frein. Pour ce faire, il faut s'appuyer sur 3 référentiels :

L'article R.5123 du **CSP**

La ligne directrice 12 des **BPF françaises** (1995)

L'Annexe 13 des **BPF européennes** (1996)

3) Leur contrôle pour une libération de lots

Les *éléments à prendre en compte* sont classiques et n'appellent pas de commentaires particuliers.

4) La fourniture des différents sites investigateurs, dans un ou plusieurs pays

La Gratuité reste de mise, même pour les promoteurs institutionnels.

5) Les Points en suspend

Qu'en est-il des essais avec des DMI (Dispositif Médical Implantable) ?

De même avec des médicaments déjà commercialisés ?

Pour les premiers, leur financement dans le cadre des essais pose de gros problèmes. Quant au deuxième, des règles d'étiquetage allégées seraient souhaitables.

IV La Mise en place de l'essai dans un centre investigateur

L'impact de la directive ne semble pas important sur cette étape de lancement d'une étude : c'est plutôt en amont et en aval que des changements interviennent.

C'est pourquoi nous ne développerons pas cette partie. Nonobstant, chaque centre investigateur devra connaître la nature de tous les documents relatifs à l'essai que le promoteur devra lui remettre. En effet, au cours des inspections, c'est un paramètre qui sera contrôlé !

V La Conduite de l'essai

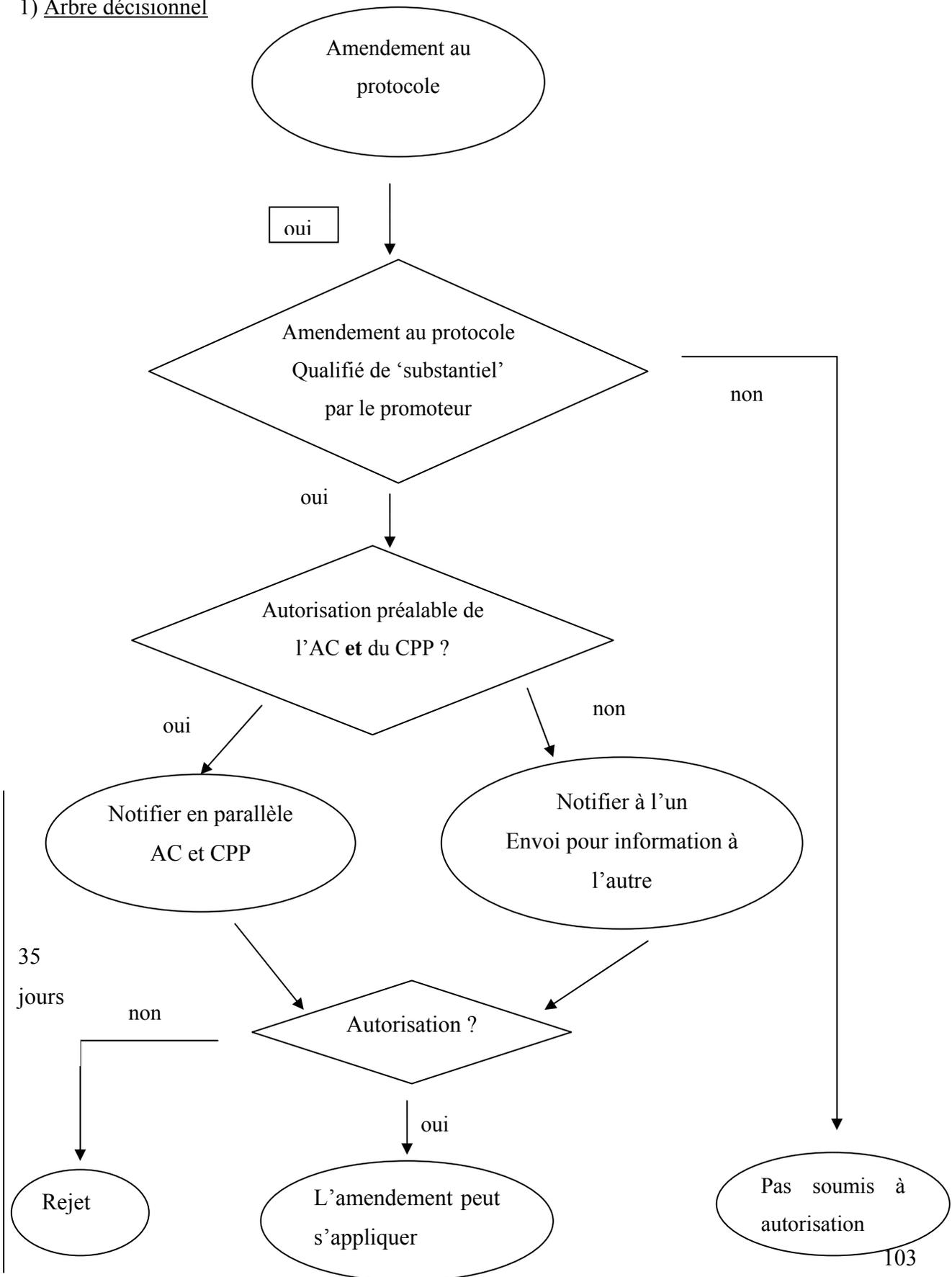
La directive établit de nombreuses recommandations pour la conduite d'un essai : nous en avons déjà parlé. Mais pour être plus didactique, voici les démarches que doit suivre un promoteur, lorsque où des amendements au protocole sont prévus, ou des effets indésirables graves inattendus sont à déclarer.

Nous aborderons également les inspections.

A) Au sujet des Amendements ('substantiels') survenant en cours d'essai

(cf. article 9)

1) Arbre décisionnel



2) Présentation et Contenu de la proposition d'amendement (cf. article 9, §8b)

Le promoteur, qui souhaite proposer un amendement à son protocole, doit rédiger une lettre, en explicitant les raisons et son caractère substantiel.

Il joint à ce courrier un **formulaire-type** (cf annexe 8), où il décrit l'amendement plus en détail.

3) Exemples d'amendements

À titre d'exemples, on peut citer les amendements touchant à la qualité du médicament, aux données cliniques ou non cliniques : dans ces cas, seule l'Autorité Compétente donne son autorisation. Le comité de protection n'intervient pas dans la décision.

B) Au sujet de la déclaration des Effets Indésirables Graves (cf. article 17)

Avant toute chose, il faut savoir que la Commission Européenne va publier des indications détaillées sur l'établissement, la vérification, et la présentation des rapports (annuels de sécurité) sur les Effets Indésirables (graves et non graves), ainsi que sur les modalités de décodage (levée d'aveugle) pour les Effets Indésirables Graves inattendus.

1) Quels Effets Indésirables Graves déclarés ?

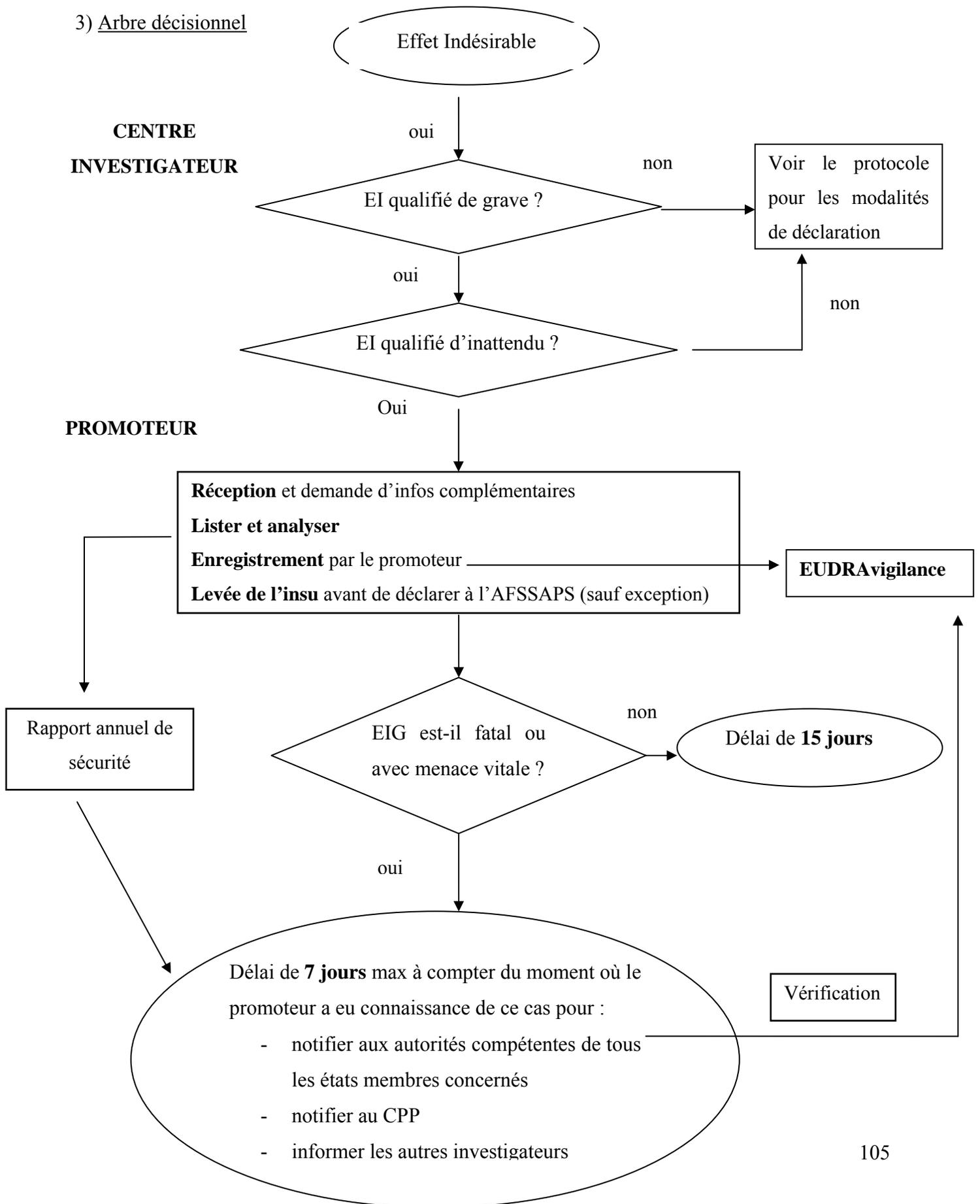
Les effets indésirables graves (EIG) à déclarer sont :

- Ceux liés aux médicaments expérimentaux (du bras contrôle et traitement), qu'ils surviennent dans un essai clinique mené uniquement à l'étranger par le même promoteur ou qu'ils viennent de notifications spontanées, suite à des publications ou bien d'autres autorités compétentes.
- Ceux survenant dans l'essai clinique concerné

2) Présentation et contenu de la déclaration des EIG

Nous ne disposons pas d'informations pour ce paragraphe

3) Arbre décisionnel



4) Le rapport annuel de sécurité

Ce rapport contient toutes les informations sur la sécurité de l'essai clinique depuis la date de la première autorisation de l'essai clinique par un état-membre.

Il est à transmettre une fois par an à l'Autorité Compétente et au Comité de Protection, dans un délai maximum de deux mois après sa rédaction.

Il se présente sous forme de trois parties, la partie 1 étant relative à la sécurité des participants, la partie 2 correspondant au listing de tous les effets indésirables graves et la partie 3 regroupant les tableaux récapitulatifs globaux de ces mêmes effets indésirables graves.

C) Au sujet du respect des **BPC** et des **Inspections** sur site (cf. article 15)

Le but des inspections est de lutter contre **les infractions**.

Les Inspections permettent en effet de vérifier la conformité des sites d'essai, de la fabrication des produits pour essai clinique et de vérifier la conformité des pratiques des sites investigateurs par rapport aux Bonnes Pratiques Cliniques (BPC).

Ainsi, **deux** types de programme d'inspection sont prévus :

- Un programme 'national' qui dépend des ressources, préoccupations et priorités de chaque état-membre. En France, cela consistera en des inspections de 'routine' ou à la suite de problèmes ponctuels.

- Un programme 'évaluation' : diligenté par les états-membres ou par l'EMEA (l'Agence Européenne du médicament), avec six questions :

- 1- les patients inclus recrutés sont –ils ceux prévus ?
- 2 - les groupes étudiés sont –ils (restés) comparables ?
- 3 - les traitements ont ils été correctement administrés ?
- 4- quelle est la qualité du recueil des données de l'essai ?
- 5- le relevé des effets indésirables a-t-il été systématique ?
- 6- comment les données ont-elles été traitées et analysées ?

Ce programme comportera également des questions plus transversales sur la protection des personnes et le respect de l'insu.

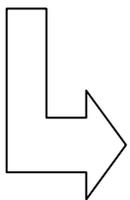
Des précisions seront de toute façon fournies sur ce que doit contenir le dossier permanent de l'essai, les méthodes d'archivage ainsi que la qualification des inspecteurs et les procédures d'inspection (cf. article 15 §5).

Au final, il faut s'attendre à une intensité croissante de la vérification des données, que le promoteur soit industriel ou institutionnel.

VI La fin d'essai par suspension, arrêt anticipé ou fin normale

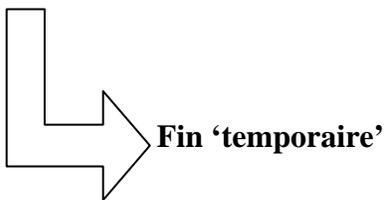
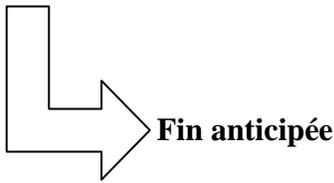
Elle doit être explicite de la part du promoteur.

Trois cas de figure :



Fin 'normale' :

La date est mentionnée dans le protocole : en général, c'est la date de la dernière visite du dernier participant. Si cette date de fin est modifiée en cours d'essai, il s'agit alors d'un amendement 'substantiel' (se reporter au logigramme).



Avec reprise = on parle alors de suspension de l'essai

Sans reprise = on parle alors d'interdiction de l'essai

Quelle est la Procédure à suivre pour le promoteur ?

1) En cas de fin 'normale'

le promoteur doit déclarer cette date de fin à l'autorité compétente et au CPP dans les 90 jours suivant la fin de l'essai, puis dans le ou les états membres concernés voire dans le monde entier.

Ceci sur un **formulaire- type**.

D'autre part, il doit transmettre à l'autorité compétente sous une forme type, un résumé du rapport final de l'essai clinique, dans un délai d'un an maximum après la fin de l'ensemble de l'essai.

2) En cas de fin 'anticipée'

Le promoteur doit le signaler (=déclarer) à l'autorité compétente et le CPP dans les 15 jours suivant l'arrêt, dans l'état membre concerné.

Ceci sur un **formulaire-type**, qui précise :

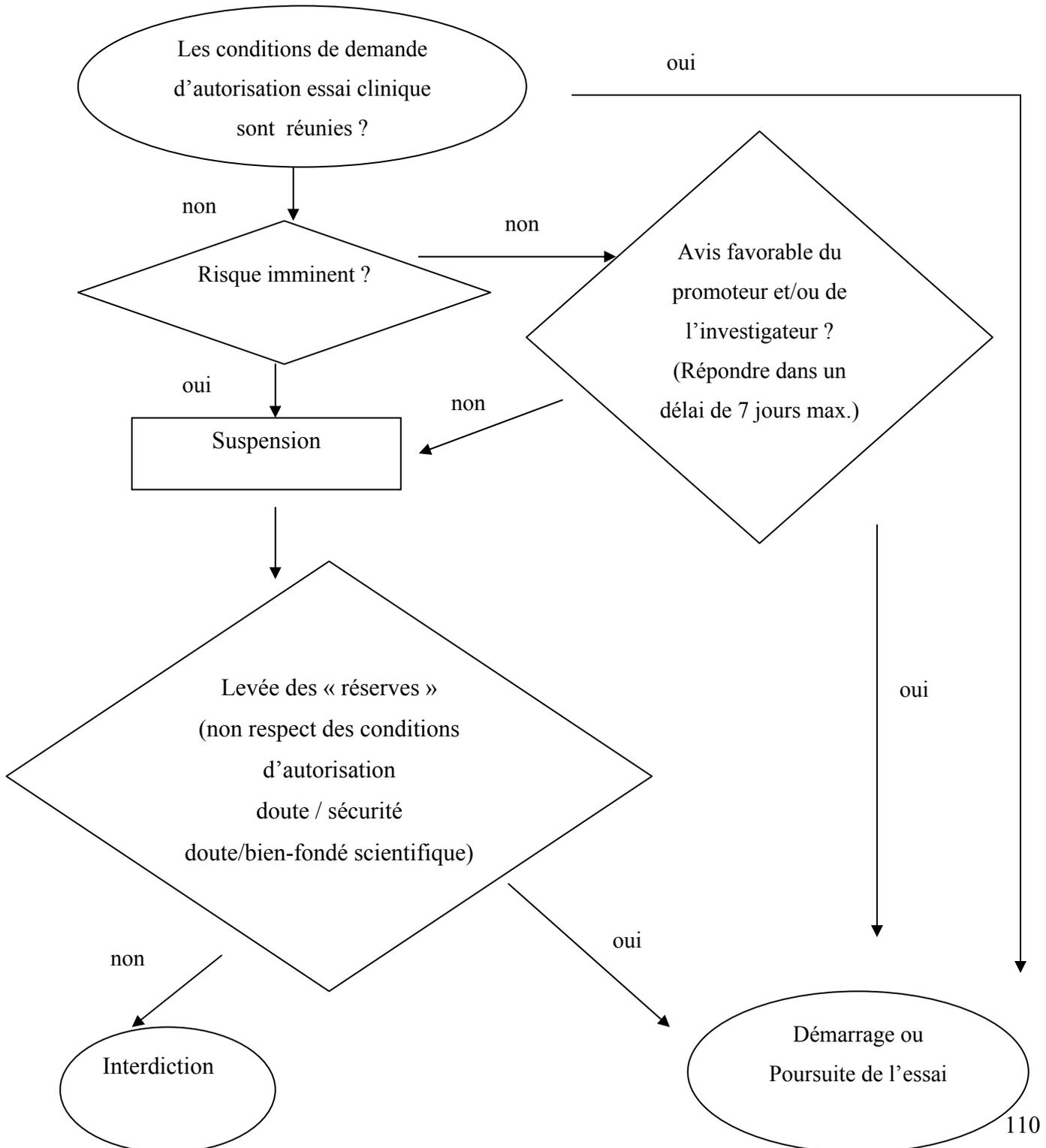
Les justifications d'un tel arrêt

Le nombre de patients recevant le traitement au moment de l'arrêt

Les propositions de prise en charge des patients et les conséquences sur l'évaluation des résultats.

3) En cas d'arrêt 'temporaire'

Les cas de la **suspension et de l'interdiction** sont résumés dans le logigramme suivant :



VII Problèmes liés à l'information des patients et la publication des résultats des essais

Les patients doivent être informés un an maximum après la publication du résumé du rapport final de l'essai par le promoteur. Mais cela n'explique en rien les modalités pratiques de cette information.

Actuellement, elles restent floues. La mise en place d'un répertoire public des recherches biomédicales (dans des conditions qui seront fixées par voie réglementaire : création d'une base de données France, qui serait rattachée à la base européenne ?) serait une des solutions. Ou bien alors, l'information serait recueillie directement auprès du fameux point de contact 'indépendant' de l'équipe investigateur, voire d'un comité de patient.

VIII La base Européenne de données EUDRACT

Citée à de multiples reprises, une base européenne de données est mise en place, conformément à l'article 11 de la directive. Nous en avons déjà parlé dans la deuxième partie de ce mémoire. Mais cela mérite d'y revenir, de façon plus concrète, d'autant plus que le promoteur y sera souvent confronté.

Accessible uniquement aux différentes Autorités Compétentes des états-membres, à l'agence européenne du médicament (EMA) et à la Commission Européenne, cette base, dénommée EUDRACT, renferme un certain nombre d'informations sur chaque essai conduit en Europe.

On retrouve donc dans cette base, des *données extraites* de la demande d'autorisation d'essai clinique, les éventuels *amendements* survenant en cours d'essai, les *avis* des comités de protection des différents pays, les déclarations de *fin* d'essai clinique et les différentes *inspections* réalisées : toutes ces informations seront donc partagées par les différents états membres, l'EMA et la Commission Européenne.

Actuellement, le promoteur n'a pas accès directement à la base de données européenne ; il ne peut que télécharger et compléter les documents administratifs, après s'être connecté au site Web EUDRA-CT. Il les envoie ensuite à l'Autorité Compétente de son pays, qui se chargera de la saisie de ces mêmes données dans la base.

Néanmoins, il est prévu qu'en 2005, les promoteurs puissent saisir directement tous les renseignements concernant l'essai dans la base européenne, mais ils n'auront accès qu'à une zone sécurisée et restreinte pour documenter leur essai.

A ce jour, seul l'obtention du N° EUDRACT (annexe 9) et du formulaire de demande d'autorisation d'essai clinique (annexe 7) est possible à partir du site Web EUDRACT-CT.

Mais il est prévu d'autres fonctionnalités, comme l'obtention du formulaire de demande d'autorisation d'amendement (annexe 8) et de notification de fin d'essai (annexe 10).

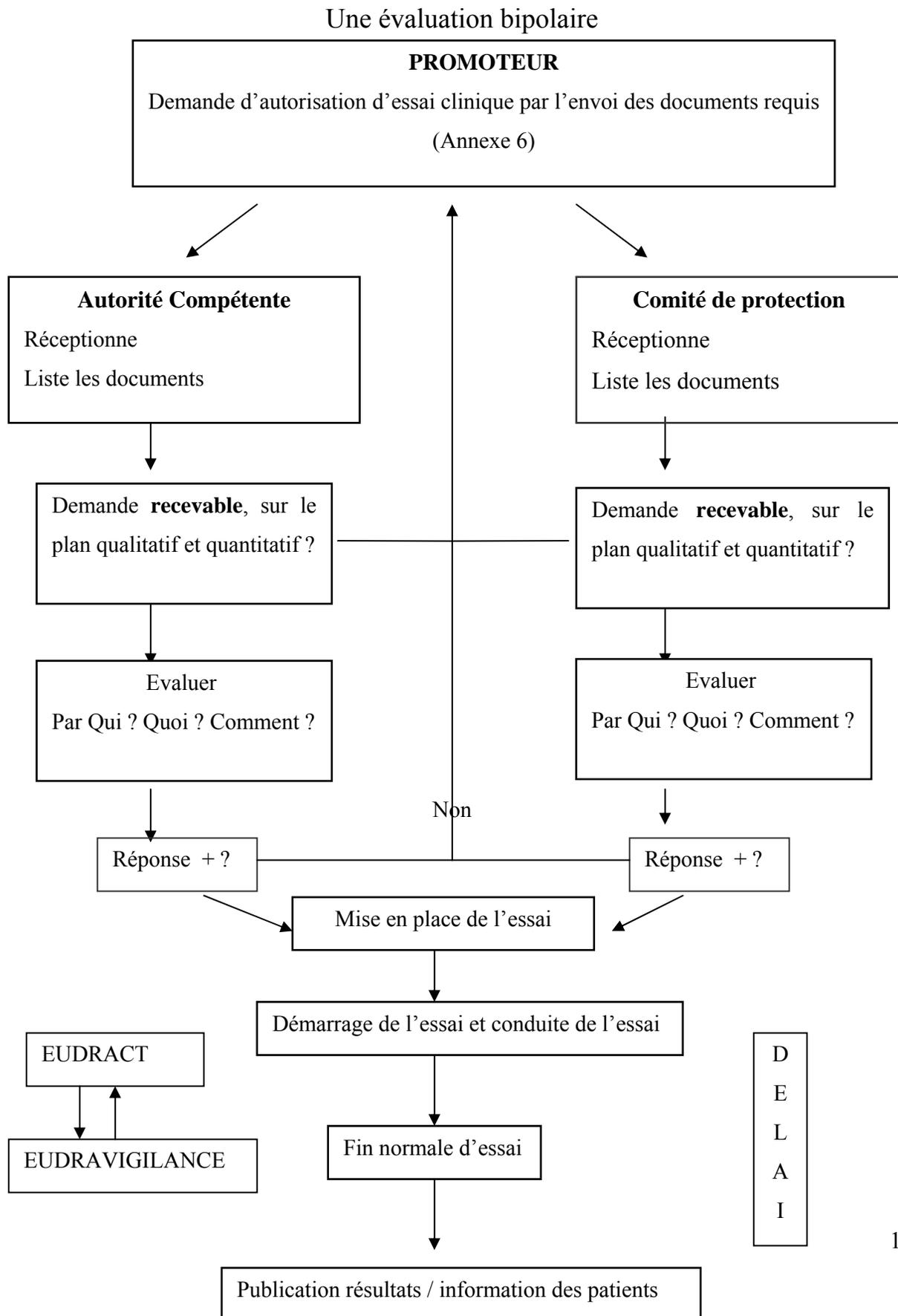
De même, une notice explicative sur le fonctionnement d' EUDRACT et une liste de FAQ (Frequently Asked Questions) seront publiées.

En ce qui concerne les effets indésirables (graves ou non), ils seront également répertoriés dans une base de données, appelée EUDRAVIGILANCE, mais qui sera indépendante de la base EUDRACT.

Au final, on constate que ces bases de données jouent un rôle à chaque étape de l'essai clinique, et que la bonne saisie des données est sous la responsabilité de chaque promoteur. Ces bases permettent d'avoir une vision globale de tous les essais réalisés en Europe , de communiquer avec les autorités compétentes de chaque état-membre sur le produit en essai et les types de patient inclus , d'identifier les essais , de communiquer avec les inspections et de réaliser des inspections.

Le tout en s'assurant du « strict respect de la confidentialité des données ».

IX Les différentes étapes d'une recherche clinique



Conclusion

La date limite de transposition de la directive européenne dans le droit de chaque état-membre était fixée en Mai 2003 au plus tard et son entrée en vigueur en Mai 2004.

En France, ce délai reste insuffisant bien que cette directive se soit largement inspirée de la loi HURIET : les textes administratifs d'application sont encore en élaboration.

En conséquence, il est donc difficile de se prononcer sur toutes les conséquences qu'impliquera cette directive surtout qu'il s'agit d'un sujet d'actualité.

Cependant, au travers de l'analyse de la directive, il ressort que la mise en place de procédures harmonisées entre tous les pays européens ne peut se faire sans prendre en compte également la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales : l'un ne va pas sans l'autre. Alors, enjeu économique ou plus grande sécurité sanitaire ?

La réalité n'est peut-être pas aussi tranchée.

D'un côté, tous les pays de l'Union Européenne (au nombre de 25 aujourd'hui) ne sont pas égaux pour démarrer et conduire un essai clinique : ainsi, cette volonté de la Commission Européenne d'instaurer des procédures communes pour tous les pays permet d'une part de niveler les exigences et d'autre part d'améliorer sur le plan administratif la mise en œuvre d'essai clinique.

Cependant, un essai clinique, aussi vaste soit-il, ne se limite pas uniquement au côté administratif ou procédurier, mais concerne, avant tout, les personnes qui s'y prêtent.

C'est ainsi que la Commission Européenne ne pouvait occulter dans sa directive la sécurité des personnes, sous peine de se voir reprocher d'apporter surtout des réponses aux attentes des promoteurs industriels, dans le contexte du marché unique.

Néanmoins, ce n'est qu'en pratique que les acteurs de la recherche biomédicale verront les conséquences d'un tel texte ; ces acteurs seront d'ailleurs diversement et plus ou moins profondément touchés : les promoteurs devront s'adapter à cette nouvelle façon de faire, qu'ils soient industriels ou institutionnels et c'est peut-être ici que le bât blesse ; la recherche dite

institutionnelle devra s'aligner avec les promoteurs industriels, qui eux proposent déjà un haut niveau d'exigence. Quoi qu'il en soit, la transposition de cette directive dans le droit de chaque état-membre aura nécessairement un coût humain et financier. Donc, la mise en place de procédures harmonisées, même si elle permet un gain de temps au niveau européen, nécessitera des moyens supplémentaires.

Quant aux investigateurs et leur équipe de recherche clinique, cette directive n'introduira que peu de différence dans leur travail quotidien.

De plus, ce texte européen n'est-il pas redondant face au processus ICH déjà engagé depuis 1990 ? Ce qui pourrait entraîner une fuite de la recherche clinique vers des pays moins contraignants sur le plan administratif.

En revanche, les Centres d'Evaluation ou d'Investigation Clinique (CEC ou CIC) , les promoteurs institutionnels et les CPP devront revoir leurs interconnexions, en élaborant des procédures qui puissent respecter la directive, d'autant plus que les inspections seront plus fréquentes.

Toujours est-il que derrière cette volonté de renforcer la protection des sujets qui se prêtent à des recherches biomédicales, et il s'agit déjà là d'une noble cause, l'enjeu est plus de rendre l'EUROPE compétitive à l'échelle mondiale, face aux poids lourds de la recherche mondiale que sont les Etats-Unis et le Japon. Certes, le renforcement en parallèle de la protection des personnes reste logique, mais seul l'avenir nous dira si nous pouvons aller plus vite tout en protégeant mieux.

Bibliographie

AFSSAPS. Points d'actualité sur la transposition de la directive sur les essais cliniques de médicaments, séminaire les rencontres de l'AFSSAPS, 30/03/2004, [disponible sur : [http://afssaps.sante.fr/rôle et mission /manifestations](http://afssaps.sante.fr/rôle%20et%20mission/manifestations)].

ALMERAS J-P. L'aménagement de la loi HURIET. *Le Concours Médical*, 1994, vol 116, n° 32, p.2715-2720.

ARCHIMBAUD S. Recommandations pour les professionnels de santé du CHU de Nantes. *Guide de l'information médicale du patient*, CHU de Nantes, édition 2004, 34p.

ASSOCIATION DES MEDECINS DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE (AMIP). La directive européenne sur les essais cliniques : comment s'y préparer ? Palais du Luxembourg, 13/11/2001, 12^{ème} colloque, disponible sur : <http://www.amip.asso.fr>, rubrique amips info, [consulté le 15/04/2004].

BAUMELOU E., MERY- MIGNARD D., LEHNER J.P. Essais cliniques en cancérologie: problèmes méthodologiques spécifiques. Table ronde n°6 de Giens XVII. *Thérapie*, 2002, vol. 5, n° 4, p.358-365.

BELORGEY C., DEMAREZ J.P, JAILLON P. Bonnes pratiques des Essais Cliniques : formation des médecins, incitations à la mise en œuvre des BPC et évaluation de leur observance. Table ronde n°3 de Giens XVII. *Thérapie*, 2002, vol 57, n° 4, p.339-346

BODENHEIMER T. Uneasy alliance: clinical investigators and the pharmaceutical industry. *The New England Journal of Medicine*, 2000, vol 342, n° 20, p.1539-1544.

BONNETERRE M.E, BEAL M.H. Recherche clinique...des principes à la réalité.10 points clés pour la recherche clinique à l'hôpital. *La Lettre du Pharmacologue*, 2000, vol 14, n°5, p118-119.

BOUVENOT G., VRAY M. Essais cliniques : Théorie, Pratique et Critique, 3^{ème} édition, Médecine science Flammarion, collection statistique en biologie et en médecine, 1999.

BRUNET P. Dictionnaire des principaux termes de référence : Droit pharmaceutique de l'Union Européenne, Médicaments à usage humain, 2000.

CAMBILLAU N. Université des sciences sociales de Toulouse, centre de droit médical. La recherche sur l'homme et le droit français, Toulouse, 11/10/1997, université Toulouse 1, conférence donnée dans le cadre des journées de « la science en fête 1997 ». Disponible sur:<http://www.univtlse1.fr/recherche/colloques/1997ScFeteRechHomme.html> (Consulté le 22/01/2004).

CANARELLI T., MOUTEL G., HERVE C. Synthèse 2002 sur l'évolution de la loi HURIET et de l'encadrement de la recherche biomédicale, disponible sur : <http://www.inserm.fr/ethique> [consulté le 01/10/2004].

CHARPAK Y. Loi HURIET- SERUSCLAT : Qu'est devenue la loi sur la protection des personnes dans la recherche biomédicale ? *La Revue Prescrire*, 1997, tome 17, n° 177, p.700-702.

CHEMTOB M-C. L'harmonisation des dispositions relatives à la mise en place et au déroulement des essais cliniques dans l'union européenne, *Revue du Marché Commun et de l'Union Européenne*, 2001, n° 447, p 267-275.

CHRISTEY S. Impact of EU clinical trial Directive, *European Journal of Cancer*, 2001, n° 15, p.1805

COMITE CONSULTATIF NATIONAL D'ETHIQUE. Transposition en droit français de la directive européenne, relative aux essais cliniques de médicaments : un nouveau cadre éthique pour la recherche sur l'homme, 2003, *avis n°79*, disponible sur : <http://www.ccne-ethique.fr/francais/start.htm>.

CCNE. Rapport et Recommandations : Consentement éclairé et informations des patients qui se prêtent à des actes de soins ou de recherche, *les cahiers du Comité Consultatif National d'Ethique*, 1998, n°17, p.3-22.

CONFERENCE NATIONALE DES COMITES DE PROTECTION DES PERSONNES (CNCP). La protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale à l'heure européenne, *Le courrier de l'éthique médicale*, Mai 2003, 26p., 11^{ème} colloque Paris 31/05 et 1/06/2002.

CONFERENCE NATIONALE DES CCPPRB. Des CCPPRB aux CPP : bilan et perspectives, Montpellier, 13^{ème} colloque, 17 et 18 juin 2004.

DEMAREZ J.P, HUSSON J.M. Normes relatives aux bonnes pratiques cliniques dans l'Union Européenne, 1^{ère} partie, *la Lettre du pharmacologue*, 1998, vol.12, n° 3, p.51-61.

DEMAREZ J.P, HUSSON J.M. Normes relatives aux BPC dans l'Union Européenne, 2^{ème} partie, *la Lettre du Pharmacologue*, 1998, vol.12, n°4, p.80-84.

DEMAREZ J.P. Nature de l'intervention du Comité : Avis ou Autorisation ? *La Lettre du Pharmacologue*, 1999, vol.13, n°5, p.110-112.

DEMAREZ J.P. Recherches Biomédicales et difficultés de consentement, *la Lettre du Pharmacologue*, 2003, vol.17, n°3, p.76-82.

DETILLEUX M. (Pr). Association Médicale Mondiale : Déclaration d'Helsinki : une nouvelle version révisée, *Bulletin de l'ordre des Médecins*, 2001, n° 2, p. 4.

DOYAL L. Informed consent in medical research, *British Medical Journal*, 1997, vol.314, p.1107-1111.

DUPIN-SPRIET T., SPRIET A. Réflexion sur le bon usage de la brochure investigateur, *la Lettre du Pharmacologue*, 1998, vol.12, n°3, p.49-50.

FAURAN B. Aspects juridiques du traitement informatique des données, dans le cadre des Essais cliniques internationaux, *la Lettre du Pharmacologue*, 1999, vol.13, n°5, p.116-120.

FLAVELL J.D, U FLAVEL S., SULLIVAN R. European clinical trials directive : responses made to consultation letter MLX 287, correspondence, *the Lancet*, 2003, vol.362, n° 9393, p.1415.

FRANÇOIS L. Recherche clinique : vers l'harmonisation ? *La Recherche*, 1998, n° 311, p.14.

FUNCK- BRENTANO C. La recherche clinique à l'hôpital : Ne mettons pas la charrue avant les bœufs ! *La Lettre du Pharmacologue*, 2000, vol.14, n°5, p.119-121.

FUNCK- BRENTANO C., BROUARD R. et les participants de la table ronde n°7 de Giens XIV. Comment les structures institutionnelles peuvent-elles rendre plus opérationnelle la recherche clinique en France ? *Thérapie*, 1999, vol.54, p.479-484.

GAUDEMET Y. Les comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB)- Le bilan Juridique, *La Semaine Juridique (JCP)*, Edition Générale, 1993, n°8, p.89-93.

GENEVE J. Nouvelle directive européenne : un obstacle supplémentaire pour la recherche institutionnelle ? *Oncologie*, 2003, n°5, S 55- S56, Edition Springer-Verlag.

GERARD J.P, ROMESTAING P., MARQUIS I., WAGNER J.P, MAILLOT M.H, BUATOIS F., BOHAS C. Evaluation des conséquences de la signature d'un consentement écrit sur la relation médecin- malade. A propos de la loi HURIET, *Bulletin du Cancer*, 1992, vol.79, n°7, p.667-674.

HURIET, C. La protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales : Le rôle des comités : un bilan et des propositions, *Les Rapports du Sénat*, 2000-2001, n°267, Commission des Affaires Sociales.

HURIET C. Billet d'Humeur, La directive européenne sur les Essais cliniques de médicaments : Harmoniser pour compliquer ? *Oncologie*, 2003, n°5, S 53, Edition Springer-Verlag.

HVIDBERG Eigill F. Good clinical practice: a way to better drugs, *British Medical Journal*, 1989, vol.299, p.580-581.

HVIDBERG Eigill F. Regulatory implications of GCP, towards harmonisation, *Drugs*, 1993, vol.45, n°2, p.171-176.

JAILLON P., Les enjeux de projet de directive européenne "Essais cliniques des médicaments", *la Lettre du Pharmacologue*, 1999, vol.13, n°5, p.104.

JAILLON P., DEMAREZ J.P. Où à l'occasion de la transposition de la directive européenne 2001/20/EC, il est question de modifier profondément la loi HURIET-SERUSCLAT, *la Lettre du Pharmacologue*, 2003, vol.17, n°3, p.74-75.

JUILLET Y. Les enjeux de la directive « essais cliniques »- La directive et « l'International Conference on Harmonisation » (ICH), *la lettre du pharmacologue*, 1999, vol.13, n°5, p.113-115.

LECHOPIER N. Distinction soin/recherche dans la genèse de la loi HURIET, 100p. , Mém. DEA : Histoire et de philosophie des sciences : Université Paris I Panthéon Sorbonne : 2002.Disponible sur : <http://www.gteps.net> (rubrique travaux, mémoire et thèses) Consulté le 01/10/2004.

LEMAIRE F. Tout sur la législation sur l'Expérimentation Humaine, disponible sur : <http://www.institutmauricerapin.org/download/loiexperimentation.pdf>, [consulté le 03/10/2004].

MEUNIER F., HORIOT J-C. Éditorial, Quel avenir pour la recherche clinique européenne ? *Oncologie*, 2003, n°5, S 51- S 52, Edition Springer Verlag.

MEUNIER F., DUBOIS N., NEGROUK A., REA, L-A .Throwing a wrench in the works? *The Lancet*, 2003, vol.4, n°12.

MINISTERE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE L'EMPLOI, MINISTERE CHARGE DE LA SANTE ET DE LA FAMILLE, DIRECTION DE LA PHARMACIE ET DU MEDICAMENT. Bonnes Pratiques Cliniques, Avis aux promoteurs et aux investigateurs pour les essais cliniques de médicament, 1987, Non paru au journal officiel.

MOREAUX C. Bonnes pratiques cliniques : harmonisation européenne, *Pharmaceutiques*, 2000, n°88, p.22-23.

MORICE H. A. Correspondence: The death of academic clinical trials, *the Lancet*, 2003, vol.361, n° 9368, p.1568.

MOUTEL G., DENEY F., HERVE C. Evolution du concept de recherche sur l'homme en regard du consentement dans la recherche biomédicale : du code de Nuremberg à la loi HURIET et aux CCPPRB, 2003, disponible sur <http://www.inserm.fr/ethique>, [consulté le 03/10/2004].

PELLEGRINO Edmund d. The metamorphosis of medical ethics: a 30-year retrospective, *Journal of American Medical Association (JAMA)*, 1993, vol.269, n°9, p.1158-1162.

PERRARD D., BARRE S. Principales dispositions de la proposition de directive du parlement européen et du conseil, 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, *la Lettre du Pharmacologue*, 1999, vol.13, n°5, p.105-107.

POUZAUD F. La fin d'une exception française, *le Moniteur Hospitalier*, 2003, n° 157, p.43-44.

Rapport : Expérimentation humaine et loi HURIET. *La Revue Prescrire*, 2002, Tome 22, n°233, p.785-786.

Révision de la loi du 20/12/1988 : plate-forme commune de propositions émanant des sociétés savantes, organismes et associations de malades, *Revue des Maladies Respiratoires*, 2001, n°18, p.453-456.

ROSSI A. Les documents administratifs d'essais cliniques, *la Lettre du Pharmacologue*, 1999, vol.13, n°5, p.108-109.

ROUËSSE J. Rapport (au nom d'un groupe de travail), sur l'encadrement législatif des recherches biomédicales chez l'homme, à l'occasion de la transposition dans le droit français de la directive européenne, *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, séance du 27/05/2003, vol.187, n°5.

SIMON-MADJESSI T., CHANTON E., GUILLARDEAU A., JAILLON P. Les ARC et la qualité des essais thérapeutiques, *Le Concours Médical*, 1996, vol.118, n°32, p.2245-2250.

SINGER A.E., MÜLLNER M. Implications of the EU directive on clinical trials for emergency medicine, *British Medical Journal*, 2002, n° 324 (7347), p.1169-1170.

STOCHETTI N. Correspondence, New European Directive on clinical trial, *The Lancet*, 2003, n° 9367, p.1473.

STONE R. Clinical trials face European Directive, *Science*, 2003, vol.300, p.1353.

SWEATMAN, J. Good clinical practice: a nuisance, a help, or a necessity for clinical pharmacology? *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2003, vol 55, p.1-5.

WARLOW C., TEASDALE G., COBBE S. Evaluation of treatments is threatened by EC directive, *British Medical Journal*, 2002, n° 325, p.222.

WEATHERALL D. Academia and Industry: increasingly uneasy bedfellows, *The Lancet*, 2000, vol.355, p.1574.

WEBER W. European clinical trial guidelines approved, *The Lancet*, 2000, vol.356, n° 9248, p.2167.

Editorial: Who's afraid of the European clinical trials directive? *The Lancet*, 2003, vol.361, n° 9376, p.2167.

ZANNAD F., PLETAN Y. Difficultés à la réalisation des essais cliniques en France, Giens, table ronde n°2, *Thérapie*, 2001, vol. 56, p.341-347.

Annexes

Annexe 1 : Le Code de Nüremberg

Annexe 2 : La déclaration d'HELSINKI

Annexe 3 : La loi HURIET

Annexe 4 : Le suivi d'une prise de décision communautaire

Annexe 5 : La Directive Européenne 2001/20/CE

Annexe 6 : Liste des documents requis par l'AFSSAPS pour une demande d'évaluation d'un essai clinique de médicaments

Annexe 7 : Formulaire de demande d'autorisation auprès de l' AFSSAPS

Annexe 8 : Formulaire de notification d'une modification substantielle d'un essai clinique

Annexe 9 : Informations concernant EudraCT, la base de données des essais cliniques de la Communauté Européenne

Annexe 10 : Formulaire de déclaration de fin d'essai clinique

Nom – Prénom : LAUTRIDOU Ronan

Titre de la Thèse : la Directive Européenne 2001/20/CE : Enjeu économique ou Sécurité Sanitaire ?

Résumé de la thèse :

Depuis le Code de Nuremberg, de nombreux textes internationaux se sont attachés à améliorer la protection des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale. La France n'a pas échappé à la règle, avec la promulgation de la fameuse loi HURIET, le 22 décembre 1988. Mais à l'heure européenne, l'ensemble de la recherche clinique doit désormais tenir compte de la directive 2001/20/CE, concernant « le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des états-membres, relatives à l'application des BPC dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain ». Mais l'objectif d'un tel texte soulève quelques interrogations : s'agit-il de renforcer la sécurité sanitaire dans tous les pays européens ou au contraire, de faciliter et promouvoir les essais européens ? L'analyse attentive de ce texte montre qu'il a fallu tenir compte de ces deux aspects. Et pour un promoteur, cela va quelque peu modifier en pratique sa façon de lancer, conduire et terminer une étude.

MOTS CLES : Directive européenne
Recherche biomédicale
Loi HURIET
BPC

JURY :

Président : M. Pr Alain PINEAU, professeur de Toxicologie
Faculté de pharmacie de Nantes

Directeur de thèse: Mme Dr Geneviève PERROCHEAU, pharmacien praticien des CLCC
Centre René Gauducheau, Nantes

Membres du jury : M. Pr Pascal LE CORRE, professeur de Biopharmacie
Faculté de pharmacie de Rennes

M. Pr Alain TRUCHAUD, professeur de Technologie Biomédicale
Faculté de pharmacie de Nantes

Adresse de l'auteur : 12 avenue de Tahiti, 44 300 Nantes