

**UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE PHARMACIE**

ANNEE 2005

N°36

**THESE
pour le
DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
par
Nicolas DEVINEAU**

Présentée et soutenue publiquement le 20 juin 2005

**EVOLUTION DE LA LOI HURIET, ROLE ET PLACE
DES CENTRES D'INVESTIGATION CLINIQUE.
ILLUSTRATION DE LEUR FONCTIONNEMENT
DANS LE DEROULEMENT D'ETUDES
NUTRITIONELLES**

Président : Monsieur Jean-Marie BARD, Professeur de biochimie

Membre du jury : Monsieur Christophe OLIVIER, Maître de conférences en
Toxicologie (Directeur de Thèse)

Monsieur Thomas BELIARD, Pharmacien

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES.....	2
ACRONYMES.....	7
INTRODUCTION.....	9
LA LOI HURIET.....	11
A) MOTIVATIONS INITIALES DE LA LOI	12
I) <i>Historique.....</i>	<i>12</i>
II) <i>Le consentement des personnes.....</i>	<i>13</i>
III) <i>L'information des personnes.....</i>	<i>15</i>
1) L'objectif de la recherche :.....	15
2) La méthodologie :.....	16
3) La durée :.....	16
4) Les bénéfices attendus :.....	16
5) Les contraintes :.....	17
6) Les risques prévisibles :.....	18
7) Eléments supplémentaires :	19
8) L'avis du CCPPRB :.....	20
9) La loi informatique et liberté	21
B) EVOLUTION DE LA LOI HURIET.....	22
I) <i>L'influence de la Directive Européenne 2001/20/CE/ du 4 avril 2001</i>	<i>22</i>

1) Le régime d'autorisation.....	23
2) La balance bénéfice-risque	23
3) Le consentement.....	23
4) Un répertoire public.....	24
<i>II) L'amendement du 4 mars 2002 de la loi Huriet-Sérusclat (loi n°202-303).....</i>	<i>24</i>
1) La personne de confiance	25
2) L'indemnisation en cas d'infection nosocomiale.....	26
3) Les résultats globaux de la recherche	26
4) L'autorisation des lieux de recherches SBID.....	27
C) LES DIFFÉRENTS ACTEURS DÉFINIS PAR LA LOI	28
<i>I) Les Comités Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPPRB).....</i>	<i>28</i>
1) La composition	28
2) Rôle et fonctionnement.....	29
3) La consultation	30
3.1) Renseignements d'ordre scientifique	30
3.2) Renseignements sur les dispositions protectrices	31
<i>II) L'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé).....</i>	<i>31</i>
<i>III) La DGS (Direction Générale de la Santé).....</i>	<i>33</i>
<i>IV) Le promoteur d'une recherche biomédicale</i>	<i>34</i>
1) Définition et identification du promoteur	34
2) Les obligations du promoteur	35
2.1) Avant la soumission du projet au CCPPRB.....	35
2.2) Après avis favorable et AVANT la mise en œuvre de la recherche	35

2.3) Pendant le déroulement de la recherche	36
V) <i>L'investigateur d'une recherche biomédicale</i>	37
D) RÉGLEMENTATION DES ESSAIS CLINIQUES AU NIVEAU EUROPÉEN.....	38
1) Auprès des Comités d'Ethique	38
2) Auprès des autorités de santé.....	39
LES CENTRES D'INVESTIGATION CLINIQUE ET ETUDES NUTRITIONNELLES	44
E) LA NOTION DE BÉNÉFICE	45
I) <i>Avec Bénéfice Individuel Direct</i>	45
1) Bénéfice.....	45
2) Individuel	46
3) Direct.....	47
II) <i>Sans bénéfice individuel direct</i>	47
F) LES CENTRES D'INVESTIGATION CLINIQUE.....	50
I) <i>Cadre juridique</i>	50
II) <i>Place d'un CIC</i>	50
III) <i>Les différents rôles du CIC</i>	51
IV) <i>Fonctionnement d'un centre</i>	52
1) Organisation	52
1.1) Le comité thématique	52
1.2) Le personnel	53
a) Le médecin délégué.....	53
b) L'ARC (Attaché de Recherche Clinique).....	54
c) L'infirmière de recherche clinique	55

2) Fonctionnement et mise en place et déroulement d'une étude au sein des CIC,.....	55
2.1) L'inclusion	56
a) L'approvisionnement en médicaments	56
b) Le stockage des médicaments	56
c) Les analyses biologiques	57
2.2) Le monitoring	57
a) Le classeur d'étude.....	57
b) Le cahier d'observation.....	59
2.3) Les visites intermédiaires	60
2.4) La fin de l'étude	61
2.5) Les Bonnes Pratiques Cliniques	62
G) IMPLICATION DU CIC DANS UNE ÉTUDE SANS BÉNÉFICE INDIVIDUEL DIRECT	63
1) Etude sans bénéfice individuel direct	63
2) Discussion	65
H) IMPLICATION DU CIC DANS UNE ÉTUDE AVEC BÉNÉFICE INDIVIDUEL DIRECT.....	66
1) Déroulement de l'étude	66
2) Discussion	67
I) EVOLUTION DE LA REGLEMENTATION DES ETUDES NUTRITIONNELLES	68
<i>I) Influence de la directive européenne.....</i>	<i>69</i>
1) La transformation de la notion de « BID » en balance « bénéfice/ risque	69
2) La réforme des CCPPRB	70
<i>II) Application pratique de toutes ces évolutions.....</i>	<i>71</i>
CONCLUSION	74

BIBLIOGRAPHIE 76

ACRONYMES

ABID	Avec Bénéfice Individuel Direct
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
ARC	Attaché de Recherche Clinique
BO	Bulletin Officiel
BPC	Bonnes Pratiques Cliniques
CPPR	Comité de protection des Personnes dans la Recherche
CCPPRB	Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale
CCTIRS	Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en Matière de Recherche dans le domaine de la Santé
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CIC	Centre d'Investigation Clinique
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CSP	Code de la Santé Publique
DGS	Direction Générale de la Santé
DRASS	Direction Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales
FDA	Food and Drugs Administration
GCP	Good Clinical Practice
ICH	International Conference of Harmonization

INRS	Institut National de la Recherche Scientifique
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
JO	Journal Officiel
POS	Procédures Opératoires Standards
SBID	Sans Bénéfice Individuel Direct

INTRODUCTION

L'Homme a toujours cherché à progresser, à découvrir, à parfaire son champ de connaissances. Au début de son histoire, ses découvertes, ses inventions, relevaient plus du hasard, de la chance. Puis des méthodes scientifiques sont peu à peu apparues. Toutes ces recherches scientifiques nécessitent des essais, de procéder à des expériences. Dans le monde médical, outre les obstacles plus ou moins grands inhérents à toute recherche, s'ajoute la difficulté de procéder à des essais sur des être humains. La notion d'éthique et du respect de l'individu doit être pris en compte par les chercheurs. Pourtant, il devient nécessaire lors d'une recherche sur l'homme, de procéder à un stade plus ou moins avancé de la recherche, à un essai sur l'homme.

En France, la loi Huriet-Sérusclat du 20 décembre 1988 a marqué un tournant décisif dans le cadre de la recherche. C'est à la fois une loi sociale qui protège les personnes et une loi technique garantie de la rigueur scientifique.

De nombreux types de recherches peuvent être effectués sur l'homme. Nous nous intéresserons plus particulièrement aux études nutritionnelles. Ces études cherchent à analyser l'influence de la nutrition sur des facteurs biologiques, ou sur le fonctionnement de l'organisme de l'être humain. Comme les études portant sur les médicaments, et malgré les risques moindres par rapport aux évaluations médicamenteuses, elles sont soumises à la loi Huriet.

Le cadre juridique de la loi définit en outre les lieux où sont autorisés ce type de recherche : Les Centres d'Investigation Clinique (CIC). Toutefois, avec l'arrivée des nouvelles directives européennes, ce cadre juridique va évoluer.

Nous verrons dans un premier temps ce que la loi Huriet a apporté à la recherche clinique en France, qu'elle soit médicamenteuse ou nutritionnelle, les différents « acteurs » et comment cette loi a évolué dans le temps.

Nous verrons ensuite, ce que sont ces structures prévues par la loi, encadrant la

recherche humaine, leur fonctionnement au travers de l'exemple du CIC de Nantes. Nous illustrerons nos propos par des exemples de recherche nutritionnelle ayant eu lieu au CIC, et nous étudierons les apports de la nouvelle réglementation sur le déroulement de ces études, les évolutions possibles, ainsi que la place future des CIC dans ce nouveau cadre législatif.

LA LOI HURIET

A) Motivations initiales de la loi

I) Historique

La première déclaration internationale sur la recherche impliquant la participation de sujets humains est le **code de Nuremberg** de 1947. Ce code est issu du procès de médecins accusés de s'être livrés à des expérimentations sur des prisonniers et des détenus au cours de la seconde guerre mondiale. Il met tout particulièrement l'accent sur le consentement volontaire des sujets.

En 1964, l'Association Médicale Mondiale a adopté lors de sa dix – huitième Assemblée, la **Déclaration d'Helsinki**, constituée par un ensemble de règles destinées à guider les médecins faisant de la recherche clinique, à des fins thérapeutiques ou non. (25)

En 1975, l'Association a révisé cette déclaration et en a élargi le champ pour y inclure « La recherche biomédicale portant sur l'être humain » Cette déclaration révisée comporte un certain nombre de dispositions nouvelles et importantes. Ainsi le protocole de l'expérimentation portant sur l'être humain devra être soumis à un comité indépendant désigné spécialement à cet effet.

Le code de Nuremberg et la déclaration initiale d'Helsinki de 1964 ont été remplacés par « Helsinki II ». Si les principes généraux énoncés peuvent être considérés comme universellement valables, leur mode d'application dans des circonstances spéciales doit nécessairement varier. De ce fait, en 1981 à Manille, des directives internationales ont été proposées pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains. (26)

Le 6 janvier 1987, des principes d'éthique médicale européenne ont été édités à la Conférence Internationale des Ordres et des Organismes d'Attributions. Ce texte est destiné à inspirer la conduite professionnelle des médecins quel que soit leur mode d'exercice dans leurs rapports avec les malades, la collectivité et entre eux.

De toutes ces évolutions depuis le code de Nuremberg, est apparue en France la loi Huriet-Sérusclat, le 20 décembre 1988. Elle a imposé un changement radical des concepts

ayant présidé à la réalisation des essais cliniques. Il s'agit à la fois d'une loi sociale pour la protection des individus, et d'une loi technique, garantie de la rigueur scientifique et du développement de la recherche scientifique et clinique en France. (27)

Les Bonnes Pratiques Cliniques (B.P.C) sont venues compléter ce dispositif. Elles s'inscrivent dans un système d'assurance de la qualité où elles garantissent des efforts permanents de rigueur et de contrôles durant les recherches effectuées.

II) Le consentement des personnes

Grâce à leur consentement, les personnes incluses dans une recherche ne sont pas des « sujets d'expérience » mais des « personnes qui se prêtent » à cette recherche. Elles deviennent ainsi pour l'investigateur des partenaires qui peuvent collaborer activement avec lui. (3)

La loi pose le principe que le consentement doit être « libre, éclairé et exprès » :

- **Libre** : La personne a toujours le « droit de refuser de participer à une recherche » (Art.L.1122-1) du Code de la Santé Publique (CSP). (28)

Elle n'a pas à justifier son refus. De plus, elle peut retirer son consentement à tout moment sans encourir aucune responsabilité (même alinéa).

Dans ce cas, la loi ne lui impose pas non plus de donner les raisons de son retrait.

- **Eclairé** : Nous verrons en quoi doit consister l'information donnée.
- **Exprès** : C'est à dire explicite et spécifique. Si, dans le cours d'un même traitement (contre un cancer, par exemple), une personne doit être soumise à plusieurs procédures diagnostiques et (ou) thérapeutiques expérimentales, elle doit en avoir été informée et y avoir consenti. Son consentement peut naturellement être recueilli en une seule fois, si l'ensemble a pu lui être proposé et expliqué d'emblée. Il peut aussi, dans des limites préalablement convenues avec le patient, couvrir à l'avance des variantes thérapeutiques qui s'avèreraient souhaitables au vu de l'évolution de son état. (2)

L'investigateur comme le promoteur encourraient des sanctions pénales si le

consentement éclairé n'était pas recueilli. Pratiquer ou faire pratiquer une recherche sans avoir recueilli le consentement de l'intéressé, des titulaires de l'autorité parentale ou du tuteur peut faire encourir des peines allant jusqu'à 3 ans de prison et 45000€

Ce consentement doit donc être vérifiable. C'est pourquoi il est « donné par écrit ou, en cas d'impossibilité, attesté par un tiers » (art.L.1122-2-1) du CSP. La signature du sujet vaut pour accord. (28)

L'impossibilité de consentir par écrit peut résulter de causes diverses : conséquence physique de la maladie ou de l'accident, état psychique, handicap, illettrisme,...

- Les personnes privées de liberté par une décision judiciaire ou administrative, les malades en situation d'urgence et les personnes hospitalisées sans consentement en vertu des articles L. 3212-1 et L. 3213-1 du CSP ne peuvent être sollicités pour se prêter à des recherches biomédicales que s'il en est attendu un bénéfice direct et majeur pour leur santé. (28)
- Le consentement lorsqu'une recherche biomédicale est effectuée sur des mineurs ou des majeurs protégés par la loi (L. 94-630 du 25 juill. 1994, art. 7-I) du CSP (28)

Il doit être donné, selon les règles prévues à l'article L.11221 du code de la santé publique, par les titulaires de l'exercice de l'autorité parentale pour les mineurs non émancipés. Pour les mineurs ou les majeurs protégés par la loi, le consentement est donné par le représentant légal (L. 94-630 du 25 juill. 1994, art. 7-II) pour les recherches avec bénéfice individuel direct ne présentant pas un risque prévisible sérieux (L. 90-86 du 23 janv. 1990, art. 36-III) et, dans les autres cas, par le tuteur autorisé par le conseil de famille ou le juge des tutelles. (28)

Le consentement du mineur ou du majeur (L. 94-630 du 25 juill. 1994, art. 7-III) protégé par la loi doit également être recherché lorsqu'il est apte à exprimer sa volonté. Il ne peut être passé outre à son refus ou à la révocation de son consentement. (28)

Dans le cas où c'est un tiers qui intervient comme témoin d'un consentement, il doit être totalement indépendant de l'investigateur et du promoteur. En particulier, il ne doit pas être placé sous leur autorité.

- Cas des femmes en âge de procréer :

Si des femmes en âge de procréer doivent être incluses dans l'essai, le formulaire du consentement éclairé doit mentionner que :

- Les femmes en période d'activité génitales incluses dans l'étude doivent utiliser une méthode efficace de contraception pendant le déroulement de l'étude.
- Aucun type de contraception n'est efficace à 100% (l'investigateur doit donner des renseignements sur la fiabilité des différentes méthodes de contraception).
- Le mode de contraception choisi doit être utilisé correctement si l'on veut réduire le risque d'échec au minimum.
- Certains médicaments peuvent réagir avec les contraceptifs et réduire leur efficacité.
- Les patientes doivent informer l'investigateur de toute modification de leur traitement.
- L'investigateur doit être informé immédiatement de toute suspicion de grossesse.
- Si une patiente devient enceinte pendant l'essai, elle en sera immédiatement exclue (sauf si le protocole l'autorise ou mentionne une attitude différente) puis adressée à une consultation d'obstétrique.
- Tous les soins consécutifs à cette grossesse, de nature obstétricale ou concernant l'enfant, seront de sa responsabilité.

L'information des personnes sollicitées est la condition de leur consentement ou de leur refus « éclairé ». Elle doit être **préalable** (art.L1122-1), (28) sauf dans certaines situations d'urgence. Elle est toujours donnée par un médecin. (3)(4)

III) L'information des personnes

1) L'objectif de la recherche :

C'est l'élément premier, qui fonde la légitimité du projet. Son intérêt, tel qu'il est perçu par la personne, peut déterminer en partie la réponse de cette dernière. Une brève description du but de la recherche doit expliquer le thème examiné, ou l'hypothèse que l'on

essaie de vérifier et ce que la recherche est censée démontrer. La description doit être faite dans une langue que peuvent comprendre les membres de la population d'où proviennent les participants.

2) La méthodologie :

C'est la démarche adoptée pour atteindre l'objectif, ainsi que le déroulement et le contenu des opérations qui intéresseront les participants. Sa description peut éventuellement être résumée mais elle doit rester précise.

En cas d'essai thérapeutique comparatif, le médecin doit donc mentionner notamment :

- L'existence d'un simple ou double insu,
- Comment sont constitués les groupes (tirages au sort...),
- En quoi consiste le traitement de comparaisons (des régimes alimentaires différents dans des études nutritionnelles par exemple).

3) La durée :

C'est celle de la participation de la personne sollicitée.

4) Les bénéfices attendus :

Ils peuvent être « individuels directs » ou ne concerner, au stade considéré, que la collectivité (recherche à visée exclusivement cognitive ou essais de phases 1). Ils peuvent, notamment en cas d'essai comparatif, ne pas concerner au même degré tous les participants, (les personnes se retrouvant sous placebo n'auront pas les bénéfices attendus, en supposant que la comparaison soit positive bien sûr), sauf en termes de qualité des soins et de suivi médical spécifique. Dans le cas des projets susceptibles d'avoir des conséquences bénéfiques pour la société ou un groupe donné, il faut expliquer les avantages possibles dans un paragraphe distinct, de manière à ne pas confondre les bienfaits procurés aux participants avec ceux dont la société pourrait profiter.

5) Les contraintes :

C'est à dire les éventuelles obligations ou restrictions imposées à la personne (consultations, prélèvements, régimes...). Elles peuvent aussi inclure des désagréments (douleurs passagères, nausées...) qui, sans entraîner un risque pour la santé, provoquent un inconfort plus ou moins sensible. Il faut fournir une description des diverses étapes de la recherche, telles que le participant les franchira, et préciser clairement la durée prévue de la prestation de ce dernier. L'objectif consiste à bien faire comprendre au (à la) participant(e) éventuel le rôle qu'il (elle) jouera (remplir un questionnaire, répondre à des questions de nature personnelle dans le cadre d'une entrevue privée, essai d'un nouveau régime alimentaire, ou un nouveau nutriment, résoudre des problèmes, par exemple). Outre la description de chaque étape du protocole de recherche, il importe d'expliquer :

- Si des tests particuliers sont nécessaires pour établir l'admissibilité des participants éventuels (par ex : examen de l'acuité visuelle ou auditive, test de dépistage du VIH, test psychologique, la mesure de paramètres biochimiques dans les études nutritionnelles).
- Si le plan de recherche prévoit le recours à des techniques particulières, telles que l'allocation aléatoire des traitements ou des groupes, l'attribution de tâches séquentielles, une épreuve à double insu, ou le contrôle placebo ; le cas échéant, il faut expliquer ces techniques en termes faciles à comprendre.
- Si, du fait de sa participation au projet, la personne peut avoir à s'absenter de l'école ou du travail.
- Si le participant peut être exposé à des radiations et le cas échéant, dans quelle mesure. (Exemple : études avec aliments marqués).
- S'il y aura des analyses sanguines et, le cas échéant, la quantité de sang qui sera prélevée.
- Quelles interventions relèvent du traitement normal et lesquelles font purement partie de la recherche.
- Si la participation à la recherche obligera la personne à faire d'autres visites à l'hôpital, à y séjourner plus longtemps.
- Si le participant pourra bénéficier du service/du médicament/de

l'intervention/de l'appareil/du programme, une fois le projet achevé, à supposer que cela ait été bénéfique. (On s'attend à ce que, dans les cas où il y a eu un effet bénéfique, le chercheur essaie d'obtenir du commanditaire l'autorisation de continuer à fournir le service, le médicament, l'intervention, l'appareil ou le programme aux participants, au-delà du calendrier original du projet et tant que l'élément en question ne sera pas offert dans un contexte normal et régulier.)

- Expliquer en quoi consistent les responsabilités du participant.

6) Les risques prévisibles :

Il s'agit de bien préciser les risques éventuels inhérents à cette étude, y compris en cas d'arrêt avant son terme. Il ne s'agit pas - à supposer que ce soit possible - de dresser une liste exhaustive de toutes les éventualités théoriquement imaginables. En effet, l'information donnée ne doit pas devenir une source d'anxiété pour le patient. On indiquera donc les risques - de gravités diverses - qui paraissent présenter une probabilité de survenue non négligeable. L'information doit décrire tous les préjudices prévisibles, y compris les préjudices et désagréments physiques, émotifs et psychologiques (par ex, allergie à un médicament, perte de confiance en soi après avoir obtenu de piètres résultats à une épreuve de mémoire, bouleversement du programme ordinaire de la famille, longues attentes, ennui, divulgation de données personnelles). Si le participant court des risques connus ou s'expose à des désagréments connus également, il convient de les décrire aussi précisément que possible en des termes faciles à comprendre. La description doit fournir des détails pertinents sur la nature des préjudices (leur degré de gravité) et sur leur probabilité (jusqu'à quel point risquent-ils de se produire ?). En outre, il faut donner des informations sur la possibilité de réparer les préjudices et une description des précautions que l'on prendra pour réduire au minimum les chances qu'ils se produisent.

Bien entendu, les bénéfices, les contraintes et les risques ne doivent pas s'apprécier uniquement dans l'absolu. Pour pouvoir donner un consentement éclairé, un patient doit connaître les termes du choix qui s'offre éventuellement à lui. Par conséquent, s'il existe, à côté du traitement expérimenté, un ou plusieurs traitements déjà connus, l'information donnée doit en exposer également les possibilités et les limites.

Il convient de préciser au participant à l'étude ce qui se passera à la fin de celle-ci,

s'il a encore besoin d'un traitement. Il faut enfin lui indiquer que s'il se retire de la recherche avant le terme prévu, il continuera à bénéficier des meilleurs soins possibles.

7) Eléments supplémentaires :

- ***Titre et indication qu'il s'agit d'un projet de recherche*** : Il importe de choisir un titre approprié à l'étude, car cela aide à faire comprendre que l'intervention proposée aura lieu aux fins de la recherche et non à d'autres fins (enseignement, traitement, etc...). En outre, dès le début du texte, il faut indiquer que la personne est invitée à participer à un projet de recherche. Le formulaire de consentement doit comprendre le titre exact du protocole de recherche (c'est à dire celui sous lequel il a été approuvé et financé). Quand le titre est particulièrement lourd et compliqué, on peut en ajouter une version simplifiée et abrégée. L'identité du (des) chercheur(s) doit figurer immédiatement sous le titre du projet de recherche.
- ***Solutions de rechange*** : Si des patients sont censés participer à la recherche, il importe qu'ils sachent s'il existe des "traitements" alternatifs. S'il n'y en a pas (pas de thérapie accessible), il faut le préciser. Dans le cas contraire, il convient de décrire ces solutions alternatives de traitement et d'en préciser notamment la nature ainsi que les préjudices et les bienfaits possibles inhérents à chacune. De plus, le participant éventuel doit être informé des soins auxquels il peut s'attendre s'il décide de ne pas prendre part au projet.
- ***Participation*** : Il faut dire très explicitement au participant éventuel qu'il a le droit de refuser de prendre part au projet envisagé et, de plus, que toute décision de participer ne l'obligera en rien. On doit dire au participant éventuel que ses droits antérieurs à recevoir des soins, ou à bénéficier d'autres services ne seront pas compromis s'il décide de ne pas prendre part à la recherche ou de se retirer une fois le projet commencé. Par conséquent, le médecin doit s'assurer que le patient comprend qu'il continuera à bénéficier des soins cliniques, peu importe qu'il participe ou non au projet. Le participant éventuel doit par ailleurs savoir qu'il aura toujours la possibilité de se retirer du projet, à tout moment.

8) L'avis du CCPPRB :

L'identité du comité, la date et les motivations éventuelles de son avis devront être mentionnées sur son rapport.

En cas de maladie très grave, la loi a prévu la possibilité d'une exception au principe de l'information complète (art. L.1122-2 du CSP) (28): "*A titre exceptionnel, lorsque dans l'intérêt d'une personne malade le diagnostic de sa maladie n'a pu lui être révélé, l'investigateur peut, dans le respect de sa confiance, réserver certaines informations liées à ce diagnostic*". Cette exception avait été admise par le Comité Consultatif National d'Ethique pour les Sciences de la Vie et de la Santé dans son avis du 9 octobre 1984 sur les "problèmes d'éthique posés par les essais de nouveaux traitements chez l'homme".

(Elle avait également été admise par le Conseil d'Etat, qui l'a retenue dans son rapport "De l'Ethique au Droit", publié en janvier 1989).

La réserve ne porte que sur les informations liées au diagnostic (incluant évidemment ce qui touche au pronostic). En revanche, le médecin ne doit pas dissimuler les bénéfices attendus, les contraintes et les risques liés au traitement expérimenté, comparés s'il y a lieu à des traitements disponibles.

Toute l'information sera, bien entendu, donnée sous une forme aussi accessible que possible. Son niveau technique, son degré de détail, sa formulation, varieront donc nécessairement selon les capacités de chaque personne et les circonstances dans lesquelles elle se trouvera. Une présentation orale est indispensable pour permettre cette adaptation individuelle, ainsi, qu'un dialogue avec le médecin. La loi a prévu, en complément, un résumé écrit auquel la personne ou ses proches pourront se reporter pendant ou après l'entretien (art. L1122-3 du CSP). Ce résumé sera bref. Il devra être compréhensible pour des personnes n'ayant qu'une instruction élémentaire.

Si la recherche ne porte pas sur un traitement à appliquer sans délai, il est très souhaitable que la personne sollicitée dispose d'un temps de réflexion de quelques jours avant de prendre sa décision.

Dans tous les cas, le médecin doit lui indiquer qu'elle pourra poser des questions complémentaires, soit à lui-même, soit à un autre médecin responsable, aussi bien avant de

faire connaître sa décision qu'en cours de participation. Les coordonnées de ce médecin seront précisées. (5)

9) La loi informatique et liberté

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés a été modifiée six fois jusqu'en 2002.

Elle a pour principe que l'informatique ne doit porter atteinte ni à l'identité humaine, ni aux droits de l'homme, ni à la vie privée, ni aux libertés individuelles ou publiques.

Selon cette même loi, toute personne a le droit de connaître et de contester les informations et les raisonnements utilisés dans les traitements automatisés dont les résultats lui sont opposés. La personne qui entend s'opposer au traitement automatisé, à des fins de recherche dans le domaine de la santé, des données nominatives la concernant peut exprimer son refus par tout moyen auprès, soit du responsable de la recherche, soit de l'établissement ou du professionnel de santé détenteur de ces données.

Dès lors, un Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) a été institué par l'article 42-2 de la loi n°94-548 du 1^{er} juillet 1994. (28)

A chaque demande de mise en œuvre d'un traitement de données ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé, et préalablement à la saisine de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), le CCTIRS émet son avis sur :

- La méthodologie de la recherche au regard de la présente loi
- La nécessité du recours à des données nominatives
- La pertinence des données nominatives par rapport à l'objectif de la recherche.

Le CCTIRS dispose d'un mois pour notifier son avis à l'organisme concerné à compter de la date de réception du dossier complet. Passé ce délai, l'avis est considéré comme favorable.

Il existe une procédure simplifiée concernant les demandes d'avis sur le traitement

informatique de données nominatives collectées dans le cadre de recherches biomédicales relevant de la loi Huriet-Sérusclat. (29)(30)(31)

B) Evolution de la loi Huriet

La loi Huriet-Sérusclat a connu huit modifications législatives entre 1990 et 1994 (6)

Le décret de 1990 a été complété par deux autres décrets en conseil d'état et un décret simple.

Il faut compter en plus une douzaine d'arrêtés et de circulaires dont certains fort importants, comme la recommandation du 12 septembre 1994 relative à la déclaration des événements graves susceptibles d'être dus à la recherche (7)

D'une manière générale, elle aura connu deux évolutions majeures :

I) L'influence de la Directive Européenne 2001/20/CE/ du 4 avril 2001

Depuis Le 1^{er} mai 2004, la directive européenne relative aux essais cliniques est sensée entrer en application dans les pays de l'union Européenne.

Cette directive européenne du 4 avril 2001 cherche à harmoniser la réglementation européenne en terme d'essai clinique.

Ces quatre changements doivent avoir lieu et sont pris en compte dans la nouvelle version de la loi Huriet parue en août 2004 et dont sont attendus les décrets d'application. Elle repose en quatre points:

1) Le régime d'autorisation

Il est envisagé de remplacer l'actuel régime de déclaration des recherches par un régime d'autorisation.

Actuellement, le promoteur d'une recherche dépose sa demande auprès d'un comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB), dont l'avis n'est que consultatif. Dans la nouvelle version, la demande d'essai clinique sera déposée auprès d'une autorité compétente (AFSSAPS) (Agence Française Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) pour les médicaments ou la direction générale de la santé (DGS) pour les autres (par exemple les études nutritionnelles). Cette autorité fera ensuite appel à l'avis des CCPPRB, rebaptisés Comités de Protection des Personnes dans la Recherche (CPPR) dont les missions sont revues, puisqu'ils passent d'un rôle consultatif à un rôle de protection de la personne. Le CPPR devra rendre en effet un avis motivé de sa décision. Il jouera un rôle de médiation entre le chercheur et la personne.

2) La balance bénéfice-risque

On envisage également la suppression de la distinction entre recherche avec bénéfice individuel direct (ABID) et recherche sans bénéfice individuel direct (SBID).

C'est une modification qui avait déjà été proposée par le Comité Consultatif National d'Ethique.

Les mentions ABID et SBID seraient remplacées par l'évaluation de la balance bénéfice-risque, prenant en compte, dans le cadre d'un essai clinique, les risques et inconvénients prévisibles d'une part et le bénéfice attendu d'autre part.

Pour les études nutritionnelles, qui sont le plus souvent sans bénéfice individuel direct, ce changement de classification permettra de procéder plus facilement à ces études ailleurs que dans les centres agréés pour recherche sans bénéfice individuel direct. (32)

3) Le consentement

Un changement sera aussi possible, en matière de protection des personnes et de leur consentement. La loi Huriet ne faisait aucune distinction entre la recherche dans des

situations d'urgence (une personne en arrêt cardiaque par exemple) et celle sur des personnes qui ne sont pas en mesure de donner leur consentement, mais qui ne sont pas pour autant placées sous tutelle (personne dans le coma par exemple), deux situations pourtant très différentes.

Dans le nouveau texte, une séparation nette serait établie entre ces deux situations : dans le cadre d'une personne en situation d'urgence, la dérogation au consentement serait maintenue, comme elle l'est dans la version actuelle de la loi Huriet. Et dans le cas d'une personne incapable de consentir du fait de son état de santé, ce sera la personne de confiance ou la famille qui sera autorisée à consentir à sa place.

4) Un répertoire public

La révision de la loi Huriet- Sérusclat prévoit la mise en place d'un répertoire public des recherches biomédicales, qui permettrait aussi bien aux professionnels de santé qu'au grand public de connaître l'ensemble des recherches en cours. (33)

II) L'amendement du 4 mars 2002 de la loi Huriet-Sérusclat (loi n°202-303)

Entre temps est intervenu une modification en 2002 de la loi Huriet. Ce sont les dernières modifications ayant eu lieu dans le cadre des décisions propres à la France, avant la modification d'août 2004.

Ces modifications concernent :

- L'accès au dossier médical
- La désignation de la personne de confiance
- L'indemnisation en cas d'infection nosocomiale
- La transmission des résultats globaux de la recherche
- L'autorisation des lieux de recherches SBID

L'accès au dossier médical concernant la pratique médicale dans son ensemble. Nous n'avons pas développé ce point et nous nous sommes intéressé uniquement aux

modifications touchant la recherche biomédicale.

1) La personne de confiance

Le dernier alinéa de l'article L 1122-1 a été modifié comme suit :

« Toutefois, 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 présenté à l'avis du comité instauré par l'article L.1123-1 peut prévoir que le consentement de cette personne ne sera pas recherché et que seul sera sollicité celui des membres de sa famille s'ils sont présents, et à défaut, l'avis de la personne de confiance prévue à l'article L.1111-6, dans les conditions prévues ci-dessus. L'intéressé est informé dès que possible et son consentement lui est demandé pour la poursuite éventuelle de cette recherche. » (28)

La notion de personne de confiance est une nouveauté.

Selon l'article L1111-6 du CSP, toute personne majeure peut désigner une personne de confiance qui peut être un parent, un proche ou le médecin traitant, et qui sera consultée au cas où elle-même serait hors d'état d'exprimer sa volonté et de recevoir l'information nécessaire à cette fin. (28)

Cette désignation est faite par écrit. Elle est révocable à tout moment. Si le malade le souhaite, la personne de confiance l'accompagne dans ses démarches et assiste aux entretiens médicaux afin de l'aider dans ses décisions.

Lors de toute hospitalisation dans un établissement de santé, il est proposé au malade de désigner une personne de confiance dans les conditions prévues à l'alinéa précédent. Cette désignation est valable pour la durée de l'hospitalisation, à moins que le malade n'en dispose autrement.

L'extension de la notion de personne de confiance au médecin traitant, en l'occurrence à l'investigateur dans le cadre de recherches biomédicales, peut paraître surprenante.

L'attention des CCPPRB lors de l'analyse de tels protocoles devra être maximale.

Cette attention devra porter tout particulièrement sur les modalités et les conditions de désignation de cette personne.

En effet, dans l'hypothèse d'un médecin traitant-investigateur personne de confiance, la désignation prévue à l'article L 1111-6 du CSP correspond en quelque sorte à un recueil anticipé du consentement du futur patient. Cette nomination devra donc avoir été effectuée selon les recommandations de l'article L 1122-1 : la nomination devra être libre, éclairée et expresse. (28)

2) L'indemnisation en cas d'infection nosocomiale

L'article 98 de la loi rappelle pour partie les règles relatives à l'indemnisation des volontaires et donne, dorénavant, la possibilité aux volontaires ayant participé à une recherche biomédicale avec bénéfice direct, d'être indemnisés par l'Office National d'Indemnisation des Accidents Médicaux, des Affections Iatrogènes et des Infections Nosocomiales lorsque la responsabilité du promoteur n'a pas été retenue.

3) Les résultats globaux de la recherche

L'article 15 de la loi stipule que l'article L. 1122-1 du Code de la Santé Publique est modifié comme suit : le neuvième alinéa est complété par la phrase ainsi rédigée :

« A l'issue de la recherche, la personne qui s'y est prêtée est informée des résultats globaux de cette recherche ».

Déjà dans sa rédaction antérieure, l'article L1122-1 du CSP prévoyait cette obligation d'information mais dans une hypothèse précise et très limitée. L'investigateur devait fournir, à l'issue d'une recherche, une information complète aux personnes s'y étant prêtées, mais uniquement pour les recherches en psychologie portant sur des volontaires sains et ne présentant aucun risque sérieux prévisible. (28)

Dorénavant, l'information postérieure devra être systématiquement adressée à l'ensemble des personnes ayant participé à la recherche. Cela concerne donc aussi bien les volontaires que les patients ayant pu participer à des recherches biomédicales.

Néanmoins, nous ne sommes pas en mesure de savoir si cet aspect de la loi du 4

mars 2002 est applicable tel que ou sera suivi de décrets d'application.

Nous pouvons simplement constater qu'aujourd'hui, les résultats parviennent parfois aux médecins investigateurs, mais qu'aucun texte ne les oblige ensuite à les transmettre au reste du personnel qui s'est occupé de l'étude. Les patients qui en font la demande peuvent être informés des résultats, mais là encore, rien n'est obligatoire. Il n'y a aucun protocole ou mode d'information définis pour communiquer les résultats de la recherche.

Il en est de même pour les recherches nutritionnelles, les promoteurs ne communiquent pas toujours leurs résultats. Et il est parfois difficile de communiquer ces résultats aux patients.

4) L'autorisation des lieux de recherches SBID

Afin de répondre à de nombreuses doléances émanant de médecins libéraux ne pouvant réaliser des recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct faute de locaux agréés à cet effet, l'article 15 ajoute de nouvelles dispositions à l'article L 1124-6 du CSP.(28)

Plus précisément, cet article organise une déréglementation ou plutôt un assouplissement de la législation pour certaines recherches sans pour autant supprimer tout contrôle.

Ainsi, « Les recherches sans bénéfice individuel direct en épidémiologie, génétique, physiologie, physiopathologie peuvent être réalisées par des professionnels de santé, dans leurs lieux d'exercice habituel lorsque ces recherches ne nécessitent pas d'actes autres que ceux qu'ils pratiquent usuellement dans le cadre de leur activité médicale (art L 1124-6 du CSP) ». En pratique, les études nutritionnelles dont nous parlons sont directement concernées. (28)

Cette partie de la loi soulève un problème quant au lieu habituel d'exercice d'un médecin : s'agit il uniquement du cabinet médical ou cela peut il être étendu au domicile du patient ?

De plus, en ce qui concerne les « actes qu'ils pratiquent usuellement dans le cadre

de leur activité médicale » en quoi cela consiste-t-il ?

Les différents intervenants de la recherche clinique ne sont pas en mesure d'harmoniser leurs pratiques sur ce point, la loi étant trop imprécise. (34)

En pratique : On constate que les modifications de la loi Huriet-Sérusclat de mars 2002 sont désormais applicables, car parue au JO. Elles ont été reprises dans l'évolution d'Août 2004 de la loi.

C'est tout particulièrement cette évolution de la législation qui influence le déroulement d'étude nutritionnelle ailleurs que dans un Centre d'Investigation Clinique (CIC), ce que nous évoquerons plus loin. (32)

C) Les différents acteurs définis par la loi

I) Les Comités Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPPRB)

Ils ont été constitués lors de la loi Huriet du 20 Décembre 1988. Leur consultation est obligatoire pour tout type de recherche.

1) La composition

Leur composition se veut pluridisciplinaire, puisqu'ils sont composés 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. Les membres des CCPPRB sont nommés par le préfet. Ils sont tirés au sort parmi les listes de personnes présentées par les organismes habilités à le faire dans des conditions déterminées par décret. Le mandat de chaque membre est de six ans, avec un renouvellement partiel tous les trois ans.

L'organisation des comités est définie par des statuts fixés par décret en conseil d'état. Ils seront agréés par arrêté du ministre chargé de la santé, publié au Journal Officiel de la République Française.

Les CCPPRB sont des entités juridiques originales se rapprochant des personnalités de droit public. Ils peuvent donc être attirés en justice, ou être assignés devant les tribunaux. Enfin, ils engagent leur propre responsabilité de façon distincte de celle de l'Etat, du promoteur, ou de tout intervenant.

C'est l'investigateur qui soumet le protocole expérimental à un comité compétent pour la région où il exerce son activité. Pour chaque dossier, le promoteur verse un droit fixe à la régie des recettes de la DRASS.

Il y a 48 CCPPRB en France, repartis dans toutes les régions. (On en compte une quinzaine sur la seule région d'Ile de France).

Les CCPPRB ont deux caractéristiques importantes : Le recrutement pluridisciplinaire et l'indépendance :

- La pluridisciplinarité notamment quand elle concerne des personnes non issues du monde de la médecine ou de la recherche en évitant le corporatisme, est un gage de qualité en terme de réflexion éthique et donc de protection des personnes.
- L'indépendance, notamment financière est une condition essentielle.

2) Rôle et fonctionnement

La loi qui régit les essais et les expérimentations sur l'homme a pour but de protéger les personnes qui se prêtent à ces recherches. Ainsi, les comités rendent des avis sur les conditions de validité de la recherche, avant et pendant la recherche, et plus particulièrement sur la protection des participants, leur information et les modalités de recueil de leur consentement, les indemnités éventuellement dues, la pertinence générale du projet et l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en oeuvre ainsi que la qualification du ou des investigateurs.

Leur contrôle s'exerce principalement autour de deux axes : ils vérifient que les recherches présentent une rigueur scientifique suffisante, et ils garantissent les droits des personnes qui s'y prêtent.

Leur avis est purement consultatif dans l'état actuel de la loi et ne dégage aucunement les intervenants de leurs responsabilités.

En ce qui concerne la pertinence scientifique du projet, elle sera appréciée par les scientifiques membres du comité.

Une attention particulière sera portée sur les éléments suivants :

- La recherche doit se fonder sur le dernier état des connaissances scientifiques et sur une expérimentation pré-clinique suffisante.
- Elle doit viser à étendre la connaissance scientifique sur l'être humain.
- Elle doit se dérouler dans des conditions compatibles avec les impératifs de rigueur scientifique.

Les séances ne sont pas publiques et le vote peut être secret. (De plus il faut un minimum de membres présents). (8)

3) La consultation

L'investigateur est donc tenu de soumettre le projet à un comité ayant son siège dans la région où il exerce son activité. Un seul avis par projet peut être demandé, il n'est donc pas possible de présenter le même projet à différents comités.

Deux grandes catégories de renseignements doivent figurer dans le dossier.

3.1) Renseignements d'ordre scientifique

- Identité du promoteur de la recherche et celle du fabricant.
- Le titre et l'objectif de la recherche en précisant s'il s'agit de recherche avec ou sans bénéfice individuel.
- Toutes les informations utiles sur le médicament, le matériel ou la méthode essayés.
- L'identité du ou des investigateurs et un rapide *curriculum vitae*.
- Une synthèse des pré-requis accompagnée des références relatives à la méthodologie prévue ainsi que les équipements.
- La nature des informations communiquées aux investigateurs.

3.2) Renseignements sur les dispositions protectrices

- Situation administrative du produit (Autorisation de Mise sur le Marché, homologation, refus ou retrait du marché).
- Les informations qui seront présentées aux participants :
 - Objectif de la recherche, méthodologie et durée
 - Bénéfices attendus, contraintes et risques prévisibles
 - Droit de cesser à tout moment l'essai ou de retirer son consentement sans encourir aucune responsabilité
- Les modalités de recueil du consentement.
- Les documents remis aux participants.
- Une copie de l'attestation d'assurance.

L'avis rendu par le CCPPRB peut être de trois types : favorable, demande motivée de renseignements complémentaires ou défavorable. Son avis étant purement consultatif, en cas d'avis défavorable rendu, l'investigateur dispose d'un recours possible auprès des autorités de tutelle (DGS, AFSSAPS). En pratique, la probabilité de voir une des ces autorités de tutelle ne pas tenir compte de l'avis défavorable du CCPPRB est quasiment nulle. (9)

II) L'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé)

Elle a été créée par la loi du 1^{er} juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme, elle a hérité des compétences de l'agence du médicament élargies à tous les produits de santé.

L'AFSSAPS dispose des compétences de police sanitaire applicables à tous les produits de santé destinés à l'homme : elle est responsable des produits de santé et de l'ensemble de la chaîne de production, fabrication et distribution, (à l'exception de la distribution en officine, qui reste de la compétence du ministère).

Pour être le garant de la sécurité sanitaire des produits de santé, l'AFSSAPS exerce trois métiers :

- L'évaluation scientifique et médico-économique.
- Le contrôle en laboratoire et le contrôle de la publicité
- L'inspection sur sites

Elle organise et coordonne dans ce cadre l'activité de vigilance autour des produits de santé.

L'AFSSAPS prend les décisions au nom de l'Etat.

La prise de décision repose sur deux principes essentiels : La contradiction et la transparence. Les décisions de l'Agence reposent sur des avis fondés et motivés élaborés en concertation à l'appui d'un réseau d'expertise interne et externe. Elle peut ainsi suspendre ou interdire l'usage de tout produit, ou fixer des restrictions d'emploi.

Les recherches sans bénéfice individuel direct ne peuvent être réalisées que dans des lieux agréés par l'AFSSAPS ou par le ministère de la santé. (35)

En cas d'avis favorable du CCPPRB au lancement d'une recherche (à partir de l'étude de son protocole), c'est au promoteur de le faire connaître à l'autorité compétente (AFSSAPS ou ministre chargé de la santé) : c'est une lettre de déclaration d'intention à l'AFSSAPS

Elle contient :

- L'identité du promoteur, du fabricant du produit, de l'importateur, du ou des investigateurs
- Titre et objectif de la recherche (Avec ou Sans Bénéfice Individuel Direct)
- Une synthèse du dernier état des connaissances scientifiques
- L'avis du CCPPRB
- Un résumé du protocole
- Des renseignements sur le médicament à l'étude, de références sur le placebo, ou sur le matériel expérimenté
- Des informations sur le ou les lieux de recherche

- Références des autorisations déjà obtenues pour le produit
- Le type de phase et d'essai, la date de début et la durée prévue, ainsi que le nombre de sujets.
- La raison sociale de la société d'assurance et le numéro de contrat souscrit

En cas d'avis défavorable du CCPPRB sur un projet de recherche, c'est le CCPPRB lui même qui communique cet avis défavorable à l'AFSSAPS.

L'AFSSAPS joue également un rôle important dans le suivi des effets secondaires des médicaments, que ce soit dans le cadre de leur utilisation traditionnelle (après autorisation de mise sur le marché) ou lors de recherche clinique.

III) La DGS (Direction Générale de la Santé)

Cette organisation est sous la tutelle du ministère chargé de la santé, comme l'AFSSAPS. Elle représente l'autorité de tutelle pour les essais physiologiques, physiopathologiques, épidémiologiques et génétiques.

L'organisation de la DSG est décrite dans l'arrêté du 21 Juillet 2000 (JO n°169). Elle se compose de :

- Un service de politique de santé et de la qualité du système de santé.
- Un service prévention, programme de santé et de gestion de risques.

Sont en outre rattachées au directeur général une cellule d'appui scientifique, une cellule des affaires européennes et internationales et une cellule de communication.

En ce qui nous concerne, la sous direction des politiques de santé et des stratégies assure le suivi et le développement de la recherche.

Avant de commencer toute recherche autre que celles portant sur des médicaments ou des produits ou appareils soumis à homologation, le promoteur doit remplir une déclaration d'intention à l'attention de la DGS.

Dans le cadre des études nutritionnelles, la déclaration se fera le plus souvent auprès de la DGS. Mais elle peut aussi se faire auprès de l'AFSSAPS, notamment lors de la

comparaison entre l'effet d'un aliment déterminé et celui d'un médicament, sur un facteur physiologique par exemple, le cholestérol.

IV) Le promoteur d'une recherche biomédicale

1) Définition et identification du promoteur

Le promoteur d'une étude est « la personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale » (Article L.209-1) du CSP. (28)

Le promoteur peut être toute personne physique ou morale, publique ou privée entreprise, médecin, établissement de soin, organisme ou établissement de recherche, organisme de protection sociale, association.

A titre d'exemples, la fourniture du produit étudié par un laboratoire pharmaceutique ne suffit pas à faire de celui-ci le promoteur de l'étude. De même, le fait que l'investigateur exerce dans un centre hospitalier ne suffit pas à rendre cet établissement promoteur de l'étude.

Le promoteur doit avoir explicitement donné son accord écrit.

Attention à ce que l'investigateur principal ne devienne pas « *promoteur de fait* » avec toutes les obligations qui lui incombent. Ce peut être le cas d'associations dont les statuts ne permettent pas de se porter promoteur d'une recherche clinique (revoir le statut de l'association).

Cas particuliers

- Recherche entreprise à l'initiative d'un investigateur :

Quand un investigateur prend seul l'initiative d'une recherche, il en est de facto le promoteur et endosse les obligations et les responsabilités qui incombent à ce dernier.

- Recherche confiée à une société de service :

Lorsqu'un établissement pharmaceutique décide de confier tout ou partie de la conception ou du suivi d'une recherche à une société spécialisée, il appartient aux deux parties de décider laquelle assumera la qualité et les obligations du promoteur de cette recherche.

- Recherche entreprise à l'initiative de plusieurs personnes :

Dans le but de simplification et sans préjudice de la répartition des charges financières de l'étude, il est recommandé de choisir « une tête de file » qui assumera le rôle de promoteur.

2) Les obligations du promoteur

La loi et ses textes d'applications confient au promoteur un ensemble de responsabilités et d'obligations.

2.1) Avant la soumission du projet au CCPPRB

- Fournir un dossier complet aux investigateurs
- Vérifier l'agrément des lieux de recherche s'il s'agit d'une recherche sans Bénéfice Individuel Direct
- Souscrire l'assurance pour couvrir sa responsabilité civile
- Payer le droit fixe à la DRASS
- Prévoir une convention de recherche avec les médecins
- Attendre l'avis du CCPPRB

2.2) Après avis favorable et AVANT la mise en œuvre de la recherche

- Si la recherche a lieu dans un établissement sanitaire et social :
 - Informer le directeur d'établissement et passer convention avec lui, en lui communiquant le titre de l'essai, l'identité du ou des investigateurs et le ou les lieux concernés par l'étude, la date de début et la durée prévue ainsi que tout élément nécessaire pour apprécier le surcoût financier lié à cette étude (article R.5124) du CSP. (28)

- Prendre en charge les frais occasionnés par la recherche (article R.2038) (fournitures ou examens spécifiques liés à l'essai, frais de fonctionnement supplémentaires...) (28)
- Si l'établissement dispose d'une pharmacie à usage intérieur
- Informer et fournir un extrait de protocole au pharmacien hospitalier, en lui communiquant le titre et l'objectif de l'essai, la synthèse des pré requis avec les principales références, les éléments du protocole utiles pour la détention et la dispensation des médicaments et produits utilisés pour l'étude, l'identité du ou des investigateurs et le ou les lieux concernés dans l'établissement, la date de début et la durée prévue de l'essai (Article R.5124-1). (d)
 - Lui remettre gratuitement à disposition les produits, substances ou médicaments utilisés pour la recherche.
 - Envoyer une « déclaration d'intention » au ministre de la santé ou au directeur de l'AFSSAPS selon la nature de la recherche.

2.3) Pendant le déroulement de la recherche

- Vérifier la réalité du recueil de consentement de la part des investigateurs.
- Recueillir les rapports sur les essais.
- Sauf cas particulier, indemniser les participants en cas d'étude sans Bénéfice Individuel Direct.
- Informer le ministre ou le directeur de l'AFSSAPS et le CCPPRB par une « demande d'amendement » de toute modification de la recherche affectant de manière substantielle les informations qui figuraient dans la lettre d'intention (Article R.2037 du CSP). C'est l'investigateur principal qui fait cette demande au CCPPRB après l'accord explicite du promoteur.
- Informer le ministre ou le directeur de l'AFSSAPS (et éventuellement le CCPPRB) de tout évènement indésirable grave en cours de recherche, ou de l'arrêt prématuré de cette recherche. (9)(10)

V) L'investigateur d'une recherche biomédicale

La ou les personnes physiques qui « dirigent et surveillent la réalisation de la recherche » sont dénommées investigateurs (article L.1121-1 du CSP, troisième alinéa). (28)

Les investigateurs sont obligatoirement des médecins (c'est – à - dire des docteurs en médecine régulièrement autorisés à exercer en France) justifiant d'une expérience appropriée (article L.1121-3 du CSP, 1^{er} alinéa). Cependant, dans le domaine de l'odontologie, des chirurgiens-dentistes peuvent également être des investigateurs (même article, dernier alinéa). (28)

L'article R.5119 du CSP apporte certaines précisions supplémentaires sur la qualification des investigateurs dans le domaine du médicament. (28)

Pour rendre son avis sur leur qualification, le comité de protection des personnes prendra connaissance des titres, expérience et fonctions de ces investigateurs (article R.2029 du CSP).

« Lorsque le promoteur d'une recherche confie sa réalisation à plusieurs investigateurs (recherche multicentrique), il désigne parmi eux un investigateur coordinateur » (article L.1121-1, dernier alinéa du CSP). Ce coordinateur reçoit de la loi une mission importante : c'est lui qui recueille, pour l'ensemble de la recherche multicentrique menée en France), l'avis exigé par l'article L.1123-6 du CSP, en consultant un comité de protection des personnes siégeant dans la région où il exerce son activité (article L.1123-6, 2nd alinéa du CSP). (28)

Les fonctions respectives de l'investigateur coordinateur et des autres investigateurs dépendent de la volonté des parties et sont précisées dans le protocole. Leurs responsabilités au regard de la loi sont identiques, chacun est responsable pour la fraction de la recherche qu'il doit diriger et surveiller effectivement.

Le contrat de recherche qui lie l'investigateur à un éventuel tiers promoteur est un contrat de droit privé.

Cependant, si l'investigateur exerce au sein d'un établissement de soins, son activité de recherche peut avoir une incidence sur le fonctionnement du service ou du

département auquel il appartient. Donc, si l'investigateur exerce dans un hôpital public ou participant au service public, il lui appartient d'informer son chef de service ou de département des recherches qui peuvent lui être confiées. (11)(12)

D) Réglementation des essais cliniques au niveau Européen

Les différences de langage, d'éducation, de culture et de pratiques médicales, ajoutées à celles existant en matière de droit national, ont rendu jusqu'à ce jour impossible l'harmonisation des exigences applicables à l'investigation clinique (pour les études médicamenteuse comme nutritionnelles). Nous verrons que tout ceci évolue.

Démarches préalables à la mise en œuvre des études cliniques

1)auprès des Comités d'Ethique

L'investigateur est chargé de solliciter le ou les comité(s) d'éthique concerné(s) par l'étude pour qu'il(s) se prononce(nt) sur son caractère éthique.

Dans la majorité des Etats membres, aucune étude ne peut être initiée avant d'avoir reçu un avis favorable de la part du Comité.

Le délai accordé au Comité pour se prononcer diffère parfois considérablement, allant de un à six mois. De plus, ce délai n'est pas toujours légalement défini (exemple : Espagne, Irlande, Portugal). Enfin, le délai peut varier selon que l'essai soit mono- ou multi-centrique (ex : Allemagne).

Dans certains Etats membres, tels que les Pays-Bas, il existe deux types de Comité d'éthique :

- Un Comité National qui rend son avis sur des études à caractère particulier (ex : étude avec des produits de thérapie génique, xénotransplantation, études non interventionnelles avec mineurs ou incapables majeurs).
- Des Comités locaux qui se prononcent sur les autres études en veillant à informer le Comité national de leur décision.

Dans d'autres pays, les Comités d'éthique locaux, présents sur chaque site, se partagent l'évaluation des études avec les Comités d'éthique régionaux (exemple : l'Angleterre). (13)

2) Auprès des autorités de santé

Les démarches à effectuer auprès des Autorités de Santé sont le plus souvent de la responsabilité du promoteur de l'essai. Quelques Etats membres chargent l'investigateur de cette tâche.

La procédure administrative auprès des Autorités de santé peut être menée en parallèle à la procédure auprès des Comités d'éthique (ex : Allemagne, Angleterre, Danemark,).

En revanche, certains états membres imposent l'obtention de l'avis favorable du comité avant d'initier toute démarche auprès des Autorités (exemple : Espagne, France, Pays-Bas,...).

Deux types de procédure co-existent en Europe :

Procédure d'autorisation :

L'essai ne peut être entrepris qu'après réception d'une autorisation écrite de la part des Autorités de Santé. C'est le cas en Angleterre, au Danemark, en Espagne, en Grèce, en Irlande...Le délai accordé aux autorités est très variable (un à quatre mois).

Il peut également être prolongé lorsque des informations complémentaires sont demandées (exemple : Espagne, Angleterre).

Procédure de notification :

Certains Etats membres imposent que l'intention d'entreprendre un essai clinique soit notifiée aux Autorités de Santé. Deux types de notification sont utilisés :

- Les notifications dites de « Tell and wait » : à compter de la date de réception de la notification, les Autorités disposent d'un délai légalement défini (donc variable selon l'Etat membre) pour manifester d'éventuelles objections. Au-delà de ce délai,

l'absence de réponse vaut accord et l'essai peut être initié. Cette procédure est par exemple celle utilisée en Autriche et au Portugal.

- Les notifications dites de « Tell and do » : l'essai peut être initié dès réception de la notification par les Autorités de Santé. Cette procédure est par exemple celle utilisée en Allemagne, en Belgique, en France et aux Pays-Bas.

Cette diversité européenne existe également au niveau national. En effet, au sein d'un même Etat membre, selon la phase de l'étude clinique et, ou la nature du médicament expérimental, les deux types de procédure (notification, autorisation) co-existent ; parfois même, des procédures simplifiées sont prévues par la réglementation locale.

C'est par exemple le cas en Espagne : Les essais conduits avec un médicament dont le principe actif n'a encore jamais été enregistré en Espagne doivent être autorisés par les Autorités de Santé. En revanche, les essais conduits avec un médicament dont le principe actif est enregistré en Espagne (essais expérimentant une nouvelle indication, un nouveau dosage, une nouvelle forme pharmaceutique...non prévus par l'AMM) doivent faire l'objet d'une autorisation dite abrégée, qui peut s'assimiler à une notification.

D'autre part, dans certains Etats membres, deux types d'Autorités de Santé sont habilités à se prononcer sur une étude clinique selon sa nature ou celle du médicament expérimental.

C'est l'exemple de l'Allemagne : La notification est en règle générale adressée au BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) ; cependant, lorsque l'essai porte sur des produits immunologiques, elle doit être adressée au PEI (Paul –Ehrlich-Institut).

C'est également le cas en Italie : Les essais cliniques expérimentant des médicaments déjà connus (phase II, III, IV) sont autorisés par le Ministère de la Santé (MoH). En revanche, l'autorisation pour les essais expérimentant de "nouveaux médicaments" (nouvelle entité chimique ou médicament encore jamais expérimenté chez l'homme) est délivrée par l'Institut Supérieur pour la Santé (ISS), qui est une branche scientifique et opérationnelle du MoH. (36)

Conséquence de cette diversité en matière de réglementation applicable en matière d'essais cliniques : Une disharmonie Européenne.

Ces importantes disparités rendent très difficile l'investigation clinique multi-états.

De plus, elles ont également une incidence sur le choix des pays où devra se dérouler l'essai. En effet, les promoteurs prennent en considération la souplesse de la procédure administrative auprès des Autorités de Santé des différents pays (ainsi que les délais s'écoulant avant de pouvoir initier l'essai), avant d'effectuer leur demande.

On constate qu'entre la demande de l'avis du comité d'éthique et la date à laquelle l'essai peut démarrer, le délai peut varier de un à neuf mois, selon le pays considéré. Bien entendu, des délais trop longs se répercutent sur la date de première mise sur le marché des médicaments et sont peu envisageables sur le plan économique par les laboratoires, et ne peuvent être acceptables sur le plan éthique pour les patients.

De plus, dans certains Etats membres, les délais ne sont pas légalement définis, ce qui complique considérablement la planification des études.

Enfin, bien que les autorisations soient généralement accordées pour toute la durée de l'essai, certains pays font exception à cette règle : c'est par exemple le cas de l'Irlande (deux ans).

Il est ainsi compréhensible que les promoteurs s'orientent plus volontiers vers les pays où les procédures administratives sont simplifiées : notification, voire même absence de démarche auprès des Autorités de santé ; c'est le cas pour les études de phase I en Angleterre, pays particulièrement attractif pour initier un développement clinique.

Cette constatation va malheureusement à l'encontre de l'actuelle volonté communautaire qui vise à mettre en place un marché européen unique, dans lequel les médicaments devraient être développés et autorisés au niveau communautaire plutôt qu'au niveau national, et dans lequel tous les patients devraient pouvoir bénéficier équitablement des nouvelles thérapeutiques, quelle que soit leur nationalité.

Il s'avérerait par conséquent nécessaire de disposer de procédures opératoires standardisées identiques, afin d'optimiser les délais et afin d'harmoniser les pratiques relatives aux essais cliniques au sein de l'Union Européenne, tout en assurant la protection des personnes participant aux recherches. Un texte réglementaire applicable dans chaque état membre, telle une directive Européenne, devenait indispensable pour atteindre cet objectif.

Avant tout, il sera utile de rappeler qu'une directive constitue une base commune de règles applicables dans un domaine particulier, mais n'impose pas une uniformisation communautaire de ces règles, respectant ainsi l'indépendance de chacun des Etats membres.

C'est ainsi que la directive (2001/20/CE), relative aux recherches cliniques, précise que les objectifs qu'elle défend s'appliquent « Sans préjudice des dispositions nationales relatives à la protection des participants à des essais cliniques dès lors que ces dispositions ont une portée plus large que celle de la présente directive et pour autant qu'elles soient conformes aux procédures et délais prévus par cette dernière » (art.3 de cette même directive)

Les règles communes définies dans la Directive s'imposeront aux Etats membres. Cela ne les empêchera pas de compléter ces dispositions communes par des dispositions nationales plus strictes qui renforceront encore la protection des participants aux essais cliniques.

Il est clairement indiqué que la Directive couvre tous les essais, quelque que soit leur phase, qu'ils soient ou non multicentriques, qu'ils soient d'envergure nationale ou internationale, y compris les essais de bioéquivalence et de biodisponibilité. (13)(14)(15)

Les principaux objectifs de la Directive sont les suivants :

- Assurer la protection des individus participant à un essai clinique.
- Garantir une plus grande sécurité dans l'ensemble de la procédure, notamment grâce à l'élaboration de procédures opératoires standardisées identiques pour la conduite des essais cliniques dans les différents Etats membres, et également par la mise en place de mesures de surveillance par voie d'inspection.
- Attribuer aux Comités d'éthique un rôle plus rigoureux, en opérant une distinction correcte entre les Comités d'éthique dont la mission est d'émettre un avis unique sur l'autorisation de l'expérimentation clinique, et les Comités d'éthique de site, responsables du lancement de l'expérimentation sur chaque site.
- Permettre l'accélération et l'harmonisation des procédures administratives nécessaires pour le démarrage d'une expérimentation.
- Permettre une meilleure communication entre l'EMEA, la Commission Européenne et les états membres concernés par l'expérimentation clinique. (37)

Cette « Directive Essais Clinique » (2001/20/CE) a été acceptée par le conseil des ministres du 14 décembre 2000. Le texte a été publié au Journal Officiel des Communautés Européennes (JOCE) le 1^{er} mai 2001 et la date limite pour sa transposition en droit national a été fixée au 1^{er} mai 2004. En pratique, la transposition n'a pas encore été effectuée au mois de juin 2005.

LES CENTRES D'INVESTIGATION CLINIQUE ET
ETUDES NUTRITIONNELLES

La loi Huriet est donc un cadre réglementaire dans lequel s'inscrivent toutes les recherches biomédicales en France, y compris les études de nutrition. Elle introduit la distinction entre deux catégories de recherche : Avec et Sans Bénéfice Individuel Direct.

Cette notion de bénéfice est très souvent évoquée dans la loi. Nous verrons en quoi cela consiste et en quoi cela influence le déroulement des recherches nutritionnelles. Nous verrons comment ces études se déroulent au sein des Centres d'Investigation Clinique, comment ceux-ci fonctionnent et ce que l'évolution de la réglementation va entraîner comme changement dans le déroulement de ces recherches.

E) La notion de bénéfice

I) Avec Bénéfice Individuel Direct

Chaque mot mérite d'être commenté.

La qualification d'un essai avec ou sans bénéfice individuel direct (BID) est une particularité du système réglementaire français (Loi Huriet - Sérusclat). L'idée vient d'une volonté de ne pas opposer, comme il est habituel, les essais chez des volontaires sains aux essais chez des malades, considérant que les caractéristiques de certains essais chez des patients les rendent proches de ceux réalisés chez des volontaires sains (en particulier par l'absence de bénéfice possible et parfois par la notion de risque), et qu'il est donc préférable d'opposer les essais selon qu'il y a ou non bénéfice.

1) Bénéfice

Il s'agit d'une part de définir où commence le bénéfice d'un sujet et, d'autre part, de savoir si l'on prend en compte uniquement l'objectif de la recherche, ou la recherche et le protocole de soins dans lequel cette recherche est insérée.

Dans un certain nombre de cas, la recherche constitue le protocole de soins (ce sera une nouvelle manière de traiter un problème existant). On cherche à découvrir ou vérifier si une nouvelle molécule, si un changement de régime alimentaire, pourra améliorer la façon de traiter la prise en charge de tels ou tels problèmes. Dans d'autres cas, elle se greffe sur un protocole de soins déjà existant (on tente de trouver un autre moyen, une autre molécule plus

efficace que le protocole en place). Il semble qu'au début de l'application de la loi Huriet, beaucoup de promoteurs, d'investigateurs et de CCPPRB aient eu tendance à considérer l'ensemble « recherche et protocole existant » pour qualifier un essai avec ou sans BID.

Depuis peu, il semble que se dessine un accord pour qualifier la recherche en elle-même, et non cet ensemble défini ci dessus. (Au niveau français)

En ce qui concerne le bénéfice, la difficulté va concerner à la fois le critère de jugement et la durée du traitement. Il est assez facile de qualifier un essai lorsque le critère de jugement est un critère de tolérance (étude sans BID) ou un critère clinique pertinent dans la maladie (étude avec BID).

En ce qui concerne la durée du traitement, il semble extrêmement difficile de définir des limites raisonnables. En effet, un sujet ne tire bénéfice d'un médicament que s'il est traité pendant la durée habituelle du traitement (par exemple: 10 jours pour un antibiotique, 6 mois pour un antidépresseur, des années pour une hypertension artérielle).

Si l'on fixe ce critère, la très grande majorité des essais deviennent sans BID. Il est de même difficile de qualifier avec BID une prise unique d'antihypertenseur. Où fixer la limite? C'est ce qui pose tout le problème de l'interprétation de la loi, qui reste ambiguë à ce niveau.

De même, lors de la mise en place d'un régime alimentaire déterminé pour la baisse du taux de cholestérol par exemple, il est évident que les effets positifs du régime, (à supposer que celui-ci se révèle efficace), n'apparaîtront qu'au bout de plusieurs mois.

2) Individuel

Il est bien entendu impossible de garantir dans une recherche que 100 % des sujets en tireront un bénéfice. Il suffit donc qu'une proportion de sujets participant à l'essai tire un bénéfice individuel pour que l'essai puisse être qualifié avec BID. Il semble donc exister un accord « officieux » entre les différents acteurs de la recherche pour qualifier avec BID les essais incluant un placebo. Le problème dans ce cas n'est donc pas la classification avec ou sans BID, mais la légitimité de proposer un placebo au sujet.

3) Direct

Pour le législateur, le terme direct semble être équivalent « d'immédiat ». Autrement dit, le bénéfice se situe dans le temps de l'essai, par opposition à un bénéfice indirect, c'est à dire différé dans le temps.

Dans ce type de recherche, la personne sollicitée présente la pathologie visée dans le protocole. Il s'agit d'investigations et manœuvres innovantes, diagnostiques ou thérapeutiques, conduites sur des personnes ayant donné leur consentement et susceptibles d'en bénéficier. (17)

II) Sans bénéfice individuel direct

Ce type de recherche est destiné simplement à améliorer les connaissances scientifiques et médicales grâce à des volontaires malades ou sains acceptant de participer à une évaluation dont on sait qu'ils ne tireront pas de bénéfice immédiat personnel. Il peut s'agir d'essais pour connaître le devenir et le métabolisme d'un nouveau médicament ou pour en apprécier la dose maximale tolérée en fonction de l'âge. On retrouvera ici l'essentiel des études nutritionnelles qui ont lieu.

Ces recherches SBID font l'objet de dispositions supplémentaires par rapport aux recherches ABID :

- Elles ne doivent comporter aucun risque prévisible sérieux pour la santé des personnes qui s'y prêtent (article 1124-1, CSP) (28)
- Elles doivent être précédées d'un examen médical des personnes concernées par la recherche ; les résultats de cet examen leur sont communiqués avant l'expression de leur consentement par un médecin de leur choix (article 1124-1, CSP) (28)
- Le promoteur peut verser aux personnes qui s'y prêtent une indemnité en compensation des contraintes subies ; au cours d'une même année, le montant des indemnités d'une même personne ne peut dépasser 3800€ (article 1124-2, CSP) (28)
- La personne qui se prête à la recherche doit être affiliée à un régime de sécurité sociale (article 1124-3, CSP) (28)

- Un sujet ne pouvant participer à plusieurs recherches SBID simultanément, une période d'exclusion est déterminée : après toute recherche, le volontaire ne peut pas participer à une autre recherche avant un délai de temps défini par le promoteur et chaque participation du sujet à une étude est inscrite dans un fichier national (article 1124-4, CSP) (28)
- Elles nécessitent une autorisation de recherche, il faut un lieu de recherche habilité (soumis à une autorisation d'état, qui fixe les critères à respecter, par exemple la nécessité d'avoir un ensemble d'appareils adéquats pour une réanimation) (article 1124-6, CSP) (28)

Ces différences de déroulement et d'autorisation selon que l'étude sera avec ou sans BID pourront être résumés dans un tableau.

	BID	Sans BID
Conditionnement pharmaceutique Analyses biologiques Assurance de qualité Contrôles de qualité	A priori, pas de différence	
Lieu d'étude	Habituel (services cliniques)	Lieu autorisé (phase I)
Savoir et savoir faire des mandants du promoteur et des investigateurs	Usuel	Spécialisé
Equipement médical	Selon l'étude	Spécialisé
Equipement informatique Equipement hôtelier Equipement bureautique	Standard	
Archivage	Dispositions légales Recensement dans le fichier des volontaires sains	
Nombre de sujets	Souvent élevé	Souvent réduit
Profil des sujets inclus dans l'étude	Représentatif	Très ciblé
Information	Dispositions légales communes	Souvent particulièrement détaillée

Tableau 1: Les contraintes logistiques selon que l'étude soit qualifiée avec BID ou sans BID. (17)

Nous avons évoqué les problèmes de lois régissant les essais cliniques, les études nutritionnelles, et avons vu la plupart des différents intervenants, tel que les CCPPRB, l'AFSSAPS, les volontaires sains, les promoteurs et les investigateurs. Ce sont ces investigateurs que nous allons détailler, car ils sont la structure où se déroule les études en pratique, ils sont en relation avec tous les différents acteurs d'une recherche. Nous verrons le cadre juridique dans lequel ils s'inscrivent, leur place dans le cadre de la recherche, leurs différents rôles et leur fonctionnement

F) Les Centres d'investigation clinique

I) Cadre juridique

Dans le cadre de la loi Huriet du 20 décembre 1988, il est prévu que les recherches biomédicales sans finalité thérapeutique directe ne peuvent être réalisées que dans un lieu équipé des moyens matériels et techniques adaptés à la recherche et compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes qui s'y prêtent, autorisé, à ce titre, par le ministre chargé de la santé : Les Centres d'Investigation Clinique (CIC)

Le CIC décide de l'adoption de protocoles de recherche, dispose de personnel médical, paramédical, technique et administratif. Il peut aussi être amené à accepter des protocoles en provenance de laboratoires privés. Il est donc à la fois décideur, employeur et fournisseur, ce qui en fait bien plus qu'un simple « lieu de recherche autorisé ». (18)

II) Place d'un CIC

Par la quantité des malades traités, la spécialisation de ses activités, l'hôpital est un lieu d'accueil privilégié pour la recherche clinique et la mise au point des protocoles thérapeutiques. La recherche et l'investigation clinique constituent l'une des fonctions majeures d'un CHU. La présence d'un CIC au sein d'un hôpital permet d'avoir une recherche bien validée sur le plan éthique et scientifique qui remplacera un grand nombre d'expériences médicales réalisées dans le cadre usuel des soins, mais souvent sans contrôles sur les critères scientifiques, éthiques ou financiers.

L'inclusion dans une recherche biomédicale fait entrer le malade dans un système de soins plus scientifique et éventuellement plus sécurisant. Un essai bien conçu doit, non

seulement permettre de soigner au mieux mais aussi, permettre en même temps d'utiliser les résultats de l'acte de soins.

L'objectif, c'est la pluridisciplinarité : c'est à dire des échanges entre les composantes scientifiques et cliniques d'une recherche et un partage de compétence.

Un CIC ne se définit pas seulement par la mise à disposition de lits d'exploration ou d'un personnel médical et paramédical chargé de réaliser des études programmées en toute sécurité. Il constitue également une cellule de conseil en investigation clinique qui peut aider les investigateurs potentiels.

Il permet la mise en place de protocoles d'investigation, l'établissement d'un schéma concernant la recherche d'un promoteur, une analyse critique de la littérature médicale concernée, l'adéquation des techniques utilisées pour répondre à un objectif particulier.

Comme tout service, il est ouvert à ceux qui estiment en avoir besoin, sur le plan des structures d'accueil disponibles, mais aussi sur le plan de l'organisation de projets d'investigation clinique mettant en jeu un ou plusieurs service de l'hôpital, une ou plusieurs unités de recherche de l'INSERM. (19)

III) Les différents rôles du CIC

- Générer des connaissances médicales nouvelles.
- Garantir la qualité de l'investigation clinique sans exclusivité thématique, en tenant compte de l'environnement local de chaque CIC, sans limitation sur le type de recherche. (Etude médicamenteuse ou nutritionnelle par exemple)
- Offrir une assistance technique et en particulier des conseils méthodologiques, scientifiques et réglementaires pour la formation des protocoles, leur réalisation et l'analyse de leurs résultats.
- Favoriser les rencontres et les collaborations entre cliniciens et chercheurs.
- Développer un partenariat, non limité à l'INSERM et à l'hôpital, pour le transfert et les applications cliniques de la recherche institutionnelle.
- Développer leur mission d'enseignement de la recherche clinique envers les

médecins, les pharmaciens et les professions paramédicales.

Sous la double pression des réglementations nouvelles et des contraintes budgétaires, la présence d'un CIC doit contribuer à une transparence plus grande, scientifique éthique et financière, des activités de recherche clinique de l'hôpital. (20)

IV) Fonctionnement d'un centre

Etant soumis aux mêmes dispositions légales, et influencé par les mêmes recommandations internationales (telles celles des Bonnes Pratiques Cliniques (BPC), c'est-à-dire le texte de conduite des essais cliniques, standard de qualité éthique et scientifique international pour la conduite, l'enregistrement et le rapport des essais qui impliquent la participation des sujets humains), on retrouvera un mode de fonctionnement assez semblable entre les différents CIC de France. Nous avons choisi l'exemple du centre de Nantes.

1) Organisation

1.1) Le comité thématique

A Nantes, le CIC a formé un comité technique thématique, chargé de décider de la réalisation ou non d'un projet de recherche. Il est constitué de médecins, d'un pharmacologue, d'un pharmacien et d'un cadre soignant. Ce n'est pas une obligation, et tous les CIC n'en possèdent pas.

Il sélectionne les projets en fonction de la pertinence de la question posée, l'adéquation de la méthodologie proposée, le respect de l'éthique, de la loi et sur la compatibilité entre le projet et sa prise en charge par le CIC.

Ce comité se réunissait jusqu'à présent tous les six mois, mais cet intervalle de temps a été jugé trop long, la fréquence devrait être réduite à trois mois prochainement.

Une fois le projet décidé, la mise en place de l'essai se fait de manière rigoureuse, en respectant au maximum les recommandations des Bonnes Pratiques Cliniques.

Le comité doit s'assurer que le centre dispose de suffisamment de temps pour conduire et mener à bien l'essai et qu'il dispose pour toute la durée de celui-ci d'un personnel et de moyens logistiques appropriés.

C'est le centre qui confirmera par écrit au promoteur qu'il a lu et compris le protocole et qu'il mènera l'essai conformément au protocole et aux Bonnes Pratiques Cliniques, en acceptant la supervision du moniteur et les procédures de contrôles. Une ligne de conduite en terme de publication sera convenue.

Si nécessaire, un coordonnateur local sera nommé afin d'aider à la gestion de l'essai.

La demande de mise en place de l'essai sera soumise aux instances concernées, y compris la direction de l'hôpital et le comité d'éthique.

Tous les membres du personnel intervenant dans la prise en charge des patients, doivent avoir eu toutes les informations nécessaires.

(L'obtention des consentements éclairés se fera avant l'inclusion des patients).

1.2) Le personnel

Au sein du centre on retrouvera, des médecins, des infirmières et des attachés de recherche clinique, permettant un bon fonctionnement.

a) Le médecin délégué

Il assure la responsabilité scientifique du centre d'investigation : il veille à la qualité scientifique des travaux proposés et réalisés dans le CIC.

Il anime les activités au sein du CIC, et veille à son bon fonctionnement :

- dans la planification des études,
- dans la présentation des projets au comité technique,
- dans l'organisation pratique et la mise en place des essais ainsi que dans leur supervision et leur réalisation quotidienne,
- dans l'examen médical des malades et des sujets volontaires sains, et en supervisant les activités des infirmières.

Il participe à la formation du personnel et des médecins intéressés par l'activité du CIC.

Il prépare aussi le rapport du comité technique, et tient régulièrement informé chaque investigateur de l'avancée du projet dont ce dernier est responsable.

b) L'ARC (Attaché de Recherche Clinique)

Il est chargé d'assurer le bon déroulement des essais cliniques selon la législation en vigueur. Ses rôles majeurs sont de garantir que :

- les droits et le bien-être des sujets humains soient protégés,
- les données présentées soient exactes et complètes et qu'elles puissent être vérifiées dans les documents de base,
- l'essai est conforme au protocole établi, ainsi qu'aux Bonnes Pratiques Cliniques.

Dans un centre de recherche clinique, l'ARC doit présenter de grandes qualités d'adaptabilité. L'ARC peut être amené à travailler au même moment, sur plusieurs études, de phases différentes (de I à IV), dans des domaines thérapeutiques divers, remplissant des missions variées (sélection des participants, monitoring, gestion des plannings).

La fonction d'ARC peut être retrouvée dans d'autres structures. Au sein des laboratoires notamment, ils pourront être spécialisé dans des domaines précis, comme le monitoring. Dans le cadre d'étude avec BID dans des services hospitaliers, les laboratoires peuvent demander à ce que les médecins du service s'attachent de l'aide d'ARC.

Il doit être à même de gérer chaque essai en conformité avec les procédures opératoires standards de chaque promoteur. Il est un lien très important entre l'investigateur et le promoteur. Il est également l'interface entre le médecin responsable des essais cliniques et l'investigateur. Il participe à l'organisation et à la tenue des réunions d'informations investigateurs.

Il gère le stock des médicaments utilisés pendant l'étude.

Il détecte les problèmes rencontrés par les investigateurs et recueille les cahiers d'observation.

Il contrôle les données récoltées par rapport aux données sources.

Il soumet ensuite ces données au médecin responsable, qui les valide.

Les formalités administratives à remplir sont de plus en plus nombreuses lors du déroulement de ces études. A chaque résultat ou étape de la recherche, de nombreux formulaires sont à remplir, à consigner. L'ARC fait gagner beaucoup de temps au médecin, qui peut ainsi se consacrer pleinement à l'aspect médical de la recherche.

c) L'infirmière de recherche clinique

Elle assiste l'investigateur tout au long de l'essai. Elle collabore à la réalisation d'un ou plusieurs essais en même temps. Elle travaille sous la responsabilité des médecins investigateurs.

Elle prend en charge des actes techniques (gestion des prélèvements, réalisation d'examens).

Elle aide à la prise en charge des patients, et les informe sur les procédures de l'essai et le déroulement des visites.

Elle explique les questionnaires d'évaluation et re-précise les conditions d'utilisation du traitement aux patients.

Elle participe aussi au remplissage des cahiers d'observation, à la gestion des plannings des visites et des examens des patients selon le protocole.

Elle gère également la communication avec les laboratoires de biologie, ou les cabinets de radiologie.

Enfin, elle aide aussi au respect des aspects administratifs liés à la seule compétence médicale de l'investigateur (sélection et information des patients, recueil et suivi des événements survenant en cours d'essai).

2) Fonctionnement et mise en place et déroulement d'une étude au sein des CIC,

On pourra distinguer quatre « phases »

2.1) L'inclusion

Après le vote favorable du comité thématique pour le lancement d'une étude, les médecins du centre et les ARC vont rechercher des patients ou volontaires qui correspondent aux critères déterminés par le promoteur (définis dans le protocole). C'est la période dite d'inclusion. Par exemple, dans le cas d'une étude nutritionnelle sur le taux de LDL - cholestérol, le critère de sélection des volontaires pourra être le suivant : inclusion de personnes de sexe masculin de 20 à 45 ans, ayant un taux de LDL au-delà de 1,6 g/l de sang.

C'est également lors de cette phase que l'on détermine exactement ce qui matériellement sera nécessaire pour mener à bien cet essai.

a) L'approvisionnement en médicaments

Lors de la visite de mise en route d'un protocole, le promoteur doit rencontrer le pharmacien hospitalier responsable des essais cliniques, afin de :

- lui fournir des informations sur le protocole qui va se mettre en place, et préciser d'éventuelles procédures spécifiques,
- lui révéler le nom des investigateurs de l'essai.

Les conditions de dispensation des produits seront définies (détermination du prescripteur du produit et le responsable de la dispensation). A la fin de l'essai, l'ensemble des produits de l'étude sera récupéré par le promoteur. Notamment les produits non attribués et les unités (thérapeutiques) en excédent ramenées par le patient.

b) Le stockage des médicaments

Le stockage des lots doit être réalisé dans un lieu bien défini, réservé aux produits en expérimentation, afin d'éviter toute confusion avec d'autres produits.

Ce lieu doit se trouver à l'abri de la lumière, de la chaleur, et de l'humidité excessive pour de bonnes conditions de conservation. (En cas de conditions de stockage particulières, un lieu adéquat sera défini).

En pratique, un espace au sein de la pharmacie hospitalière est réservé à ces produits.

c) Les analyses biologiques

Si des prélèvements biologiques doivent être traités par le laboratoire du CHU, le promoteur doit rencontrer le biologiste hospitalier responsable du lieu, afin de :

- Fournir des informations sur le protocole (objectifs).
- Révéler le nom des investigateurs de l'essai.
- Révéler les procédures spécifiques au mode de prélèvement des échantillons.
- Définir le rythme des prélèvements afin d'évaluer la charge de travail supplémentaire nécessaire.

Chaque prélèvement analysé donne lieu à un résultat écrit non anonymé, qu'il convient de rendre anonyme. Le promoteur lors des monitorages, n'aura pas accès à l'identité des personnes.

2.2) Le monitoring

C'est le suivi régulier du bon déroulement de l'étude, à l'aide de visites périodiques du moniteur chargé de l'étude. La disponibilité de l'investigateur, des ARC (Attaché de Recherche Clinique) et IRC (Infirmière de Recherche Clinique) responsables du protocole concerné, facilite le travail du moniteur. Les comptes rendus de visites du moniteur seront conservés dans le classeur investigateur.

Le monitoring implique une bonne gestion des documents par l'investigateur.

Les deux outils principaux sont le classeur d'étude et le cahier d'observation : Ils sont même des éléments clé de la recherche clinique. En effet, non seulement ils regrouperont tous les résultats au fur et à mesure du déroulement de la recherche. Mais ils sont paraphés et signés régulièrement par les médecins qui engagent leur responsabilité quant à la véracité des résultats consignés dedans. Le promoteur basera son analyse et tirera ses conclusions à partir de ces documents, d'où leur importance.

a) Le classeur d'étude

C'est un système de classement fourni par le promoteur, qui permet de ranger les documents réglementaires de l'étude, ceci dans trois buts :

- Faciliter la conservation des documents
- Aider le moniteur clinique
- Faciliter l'audit des documents

Avant le début de l'étude, on retrouvera dedans :

- Une brochure de l'investigateur
- Un protocole signé
- Un exemplaire du cahier d'observation
- Un formulaire du consentement éclairé et d'informations pour les sujets sélectionnés
- Le contrat financier
- Une attestation d'assurance
- Les accords signés entre les parties concernées (par ex : entre l'hôpital et le promoteur)
- L'approbation, la composition, et la correspondance avec le CCPPRB
- Les exigences réglementaires locales
- Les CV des investigateurs et des co- investigateurs
- Les bordereaux d'expédition des produits de l'étude
- Les procédures de décodage pour les essais en aveugle
- Les rapports de visite du moniteur avant le début de l'étude
- La déclaration d'intention à l'agence du médicament
- Présence de la lettre d'information au Conseil de l'Ordre des Médecins

Pendant l'étude :

- Liste des sujets pré-sélectionnés
- La comptabilité du produit à l'étude dans le centre (la quantité du produit stocké doit être très exactement connue)
- Documents mentionnant les fluides corporels et autres prélèvements tissulaires conservés

- Documentation relative à l'expédition du (des) produit(s) à l'étude et du matériel destiné à l'étude
- Liste des codes d'identification des sujets (doit rester confidentiel)
- Les documents sources : Ce sont des documents originaux, datés, et signés ou identifiés (exemple : données originales concernant les documents médicaux, les résultats de laboratoire)
- La correspondance entre les différents intervenants durant l'étude
- La liste des codes d'identification des sujets (doit rester confidentiel)

Après la fin de l'étude

- Le décompte du (des) produit(s) de l'étude restant dans le centre
- Documentation sur la destruction du produit à l'étude (s'il est détruit dans le centre)
- Le rapport final de l'investigateur au CCPPRB
- Le rapport d'étude final
- La lettre de fin d'étude (C'est le promoteur qui l'envoie, signifiant ainsi à l'investigateur l'arrêt de l'étude, et que celui-ci peut procéder à l'archivage des données).

b) Le cahier d'observation

C'est un document conçu pour noter toutes les informations requises par le protocole et l'analyse des données. (Utilisé quelque soit la nature de la recherche)

- Toutes les mentions doivent être lisibles, les erreurs barrées, et datées à coté de la correction.
- Corriger ou expliquer toutes les données incohérentes
- Ne pas laisser de blanc
- On inscrit le n° de protocole, le n° de centre et l'identification du sujet sur chaque feuille libre (par un codage)
- Rappeler à l'investigateur de ne signer et dater les pages d'évaluation de fin d'étude que lorsque toutes les données auront été notées.

2.3) Les visites intermédiaires

Lors du déroulement de l'étude, les patients suivent régulièrement des « visites intermédiaires de contrôle »:

- Entretien du sujet avec un des médecins investigateur de l'étude (examen clinique, et autres mesures définies par le protocole).
- Recherche de l'apparition d'événements indésirables.
- Recherche de la prise d'un traitement concomitant ou d'une modification des dosages des traitements concomitants pré-existant.
- Contrôle de la bonne prise thérapeutique par le patient, ou du suivi du protocole nutritionnel.
- Récupérer les traitements rendus par le patient et dispenser éventuellement la suite du traitement.
- Détermination de la date de la prochaine visite, et de son contenu (bilans sanguins, consultation, test).
- Toutes les données obtenues seront enregistrées de façon lisible et indélébile.

La détection de l'apparition d'effets indésirables graves est une préoccupation majeure en recherche.

C'est la survenue lors d'un essai clinique ou durant les quatre semaines suivant la sortie de l'essai d'un de ces événements :

- Décès du patient.
- Mise en jeu du pronostic vital.
- Hospitalisation ou maintien de l'hospitalisation au delà de la date prévue.
- Apparition d'une invalidité permanente (totale ou partielle).
- Intervention chirurgicale pour prévenir d'une évolution grave.
- Apparition d'une dépendance ou d'une toxicomanie.

D'où la conduite à tenir en cas d'apparition d'un effet indésirable grave:

- Prévenir la personne de la société promotrice responsable des Effets Indésirables Graves (EIG) le plus tôt possible.
- Tenter de reconstituer l'historique médical de l'événement auprès du patient, afin de déterminer les dates et heures de début ou de fin de l'EIG.
- Vérifier les traitements concomitants à cet événement et préciser l'imputabilité éventuelle du produit « testé » dans la survenue de cet EIG.
- Possibilité de lever l'anonymat pour les protocoles réalisés en double aveugle, afin de connaître la nature du produit attribué au patient.
- Remplir les fiches EIG et de pharmacovigilance (s'il s'agit d'un médicament commercialisé) situées dans le cahier de protocole, ainsi que la feuille de la déclaration d'EIG.
- Envoi par le promoteur au système national de pharmacovigilance de la déclaration d'EIG complétée dans les 48h suivant la survenue de l'EIG et communication aux autres investigateurs de l'étude des informations concernant cet EIG
- Suivi du sujet atteint, par l'investigateur de l'étude, jusqu'à disparition ou stabilisation de l'EIG. (Le promoteur sera informé également du suivi du patient).

Dans le cadre des études nutritionnelles, fort heureusement, les effets indésirables sont généralement beaucoup moins graves. (Problèmes de ballonnement lors de l'évaluation de régime enrichis en fibres).

2.4) La fin de l'étude

Un rapport final est établi, certifiant la validité des données et le respect des bonnes pratiques cliniques durant le protocole. On procédera à un archivage complet durant 15 ans à la date de clôture de l'essai.

En pratique, en fonction des moyens et la place dont dispose le CIC, les cahiers d'observation et les classeurs d'études sont en double exemplaire ou non.

Toutes les études réalisées par le CIC, sans exception, (de nature médicamenteuse ou nutritionnelle par exemple) seront conservées pendant ces quinze années. (23)

Les Bonnes Pratiques cliniques sont une notion essentielle au déroulement de ces

études. Voyons en quoi elles consistent.

2.5) Les Bonnes Pratiques Cliniques

La réglementation de la recherche clinique repose non seulement sur la loi Huriet-Sérusclat et ses textes d'application mais aussi sur une circulaire publiée en 1987 par le ministère des Affaires Sociales et de l'Emploi et dont le titre est " Les Bonnes Pratiques ".(22)

Les BPC sont un ensemble de recommandations définissant les procédures à mettre en place lors des essais cliniques, afin d'assurer la qualité et l'authenticité des données scientifiques d'une part et le respect de l'éthique d'autre part.

La rédaction de ces recommandations vise deux objectifs :

- L'amélioration et la maîtrise de la qualité des essais, c'est-à-dire l'obtention d'une meilleure garantie de véracité au moment où sont tirées les conclusions de l'analyse des données.
- Une reconnaissance des essais effectués dans un pays ou un groupe de pays, par la communauté scientifique et les agences d'enregistrement des autres pays.

Associées aux bonnes pratiques de fabrication et aux bonnes pratiques de laboratoire, elles s'intègrent dans le système d'assurance de la qualité du médicament, système qui recouvre les phases de développement, de production et de dispensation. Elles ne visent pas à apprécier la valeur scientifique intrinsèque d'une étude. Bien entendu, elles se justifient tout autant dans les études nutritionnelles.

Les BPC pour la France ont été publiées en 1987. De nombreux éléments des BPC ont été introduits dans la loi Huriet du 20/12/88. Ces principes sont applicables depuis le 27 Septembre 1990, date de parution du décret de la loi Huriet-Sérusclat. (22)

La mise en place d'une politique de BPC repose sur trois grands principes :

- Vérification : les données doivent être vérifiées à toutes les étapes de leur circulation, rester vérifiables a posteriori et archivées pour permettre une vérification tardive. Ce contrôle de véracité est un des aspects de ce contrôle de qualité visant à comparer les données du dossier médical authentique du malade et celles du cahier

d'observation de l'essai. Ce contrôle peut être effectué sous la forme d'un audit clinique.

- Procédures : elles doivent permettre de ne pas laisser place à l'improvisation dans la réalisation d'un essai. Les procédures générales s'appliquant à tous les essais d'un promoteur sont appelées procédures opératoires « standardisées ». Outre ces procédures il peut y avoir des procédures « spécifiques » pour des essais particuliers.
- Traces écrites : chaque échange de documents ou d'informations doit faire l'objet d'une note écrite, datée et signée.

Les règles, concevant les BPC sont en général formulées par les gouvernements et elles définissent la qualification et la fonction des différents intervenants dans la planification, la mise en route et l'analyse des données d'un essai clinique.

Ces différents intervenants sont le promoteur, l'investigateur, les autorités officielles, le comité d'éthique, les laboratoires d'analyses médicales, les patients.

Les différences qui existent entre les directives européennes sur les BPC et les textes français ne sont pas majeures. Toutefois, un certain nombre de propositions faites par l'Union Européenne devront être prises en compte par la législation française.

G) Implication du CIC dans une étude Sans Bénéfice Individuel Direct

Pour illustrer cette notion d'étude sans bénéfice individuel direct, voici l'exemple d'une étude qui a eu lieu l'année dernière au CIC de Nantes.

1) Etude sans bénéfice individuel direct

Cette étude a consisté à étudier la vitesse de la vidange gastrique chez des volontaires entre 25 et 40 ans, afin d'essayer de comprendre pourquoi certains d'entre eux éprouvent le « besoin » de prendre une collation dans l'après midi, pour pallier le sentiment de faim présent, alors que d'autres, ayant mangé de la même façon, ne l'éprouvent pas.

Le centre s'est occupé du recrutement des volontaires nécessaires et de leur sélection, ainsi que du bon déroulement de l'étude.

Il a été établi un questionnaire, afin de sélectionner des volontaires « a priori » goûteurs ou non.

L'hypothèse de base était qu'une baisse de glycémie chez un individu « dit goûteur » pourrait déclencher le seuil de faim de l'individu.

En pratique, l'essai s'est déroulé de la manière suivante :

Le volontaire ingérait une quantité déterminée d'une omelette marquée au technetium (élément radioactif) et buvait de l'eau marquée à l'indium (également radioactif), afin de pouvoir suivre l'évolution de la vidange gastrique, par scintigraphie.

L'étude se déroulait en deux journées de mesures, espacées d'une semaine.

Lors de ces deux repas, on tenait compte de la composition en lipides, qui influence la vidange de l'estomac.

Des prélèvements sanguins étaient régulièrement effectués, afin de suivre l'évolution des concentrations des nutriments dans le sang

Le volontaire était dépourvu de moyen lui permettant de connaître l'heure, afin d'éviter toute influence sur d'éventuelles habitudes de goûter à une heure donnée.

Un questionnaire lui était remis toutes les demi-heures et on lui demandait de juger son état de plénitude gastrique, ainsi que son sentiment « de faim ».

Cette étude s'est déroulée il y a un an, et les résultats sont en cours d'analyse par le promoteur. Il convient de noter que le promoteur n'est pas obligé de communiquer le résultat de ses analyses auprès de l'investigateur.

Le rôle de l'investigateur est de mettre en place l'étude, permettre son bon déroulement, assurer la sécurité des patients qui y participent, et remettre des résultats qui soient véridiques et vérifiables.

2) Discussion

Comme nous l'avons déjà évoqué, pour pouvoir mener une étude sans BID, l'investigateur doit avoir un agrément ministériel. Des sociétés privées, des laboratoires peuvent faire la demande pour obtenir cet agrément, mais les conditions générales à remplir, les garanties à apporter en terme de sécurité pour les volontaires sont telles, qu'en pratique très peu le souhaitent. Il faut ainsi prévoir toute une infrastructure et le matériel nécessaire à une réanimation. Pour un organisme qui s'occupe d'études nutritionnelles, où les examens se résument à des prises de sang pour les mesures cinétiques de facteurs biochimiques, et où un simple environnement médical suffit pour un bon contrôle des conditions de prélèvements, les contraintes liées à l'obtention de l'agrément sont trop importantes, disproportionnées par rapport aux risques encourus par le volontaire.

On peut alors se poser la question de savoir comment des études nutritionnelles peuvent se réaliser ailleurs que dans un centre agréé, au vu de la loi. Certes la loi a évolué (cf l'amendement de la loi Huriet-Sérusclat du 4 mars 2002), mais les décrets visant justement à assouplir les conditions de déroulement de ces études viennent juste de paraître au Journal Officiel.

En pratique, les CCPPRB ne donnent pas toujours un avis identique pour une même étude, et une certaine notion de « bon sens » est malgré tout présente. Pour une recherche nutritionnelle où le seul geste médical invasif sera une prise de sang, certains centres non agréés présentant les garanties d'un environnement médical de qualité, se voient confier l'étude.

Dans le cadre de l'étude que nous venons de décrire, les gestes invasifs effectués sur les volontaires sont assez restreints : il s'agit de prélèvements sanguins à intervalles réguliers. Cependant il y a aussi l'utilisation d'éléments radioactifs. Les conditions de stockage, l'emploi, ainsi que le traitement des déchets de ces substances, répondent à des normes bien précises.

Là encore, il sera nécessaire de posséder autorisations et agréments, pour manipuler ces produits.

Dès lors, on doit faire appel au service de médecine nucléaire, que l'on retrouvera en général dans un centre hospitalier. Pour un CIC, qui est présent au niveau d'un CHU,

l'organisation de ce type d'étude en est ainsi grandement facilitée. Le CIC peut donc mener l'étude et travailler en collaboration avec ce service de médecine nucléaire lors des phases de l'essai relevant de leur compétence. On a donc en permanence une sécurité totale auprès des volontaires.

Le CIC prend donc ici toute sa valeur, car grâce à son agrément, il peut faire appel, lors de n'importe quelle étude à un service de médecine de compétence particulière dans un domaine donné. De même, peut il faire appel éventuellement à un laboratoire extérieur pour mener à bien certaines analyses. Il centralise ensuite les résultats qui lui seront fournis.

Pour une étude nutritionnelle présentant des gestes médicaux particuliers (mise en place de sonde gastro-oesophagienne par exemple), où utilisant des substances particulières (ici des éléments radioactifs), seul un centre avec agrément tel le CIC, peut offrir toutes les garanties nécessaires à la sécurité des volontaires.

H) Implication du CIC dans une étude Avec Bénéfice Individuel Direct

Même si dans le domaine des études nutritionnelles les essais ABID sont rares, nous pourrions illustrer ce type de recherche, par l'exemple de l'une d'entre elles qui se déroule actuellement au CIC.

1) Déroulement de l'étude

Celle ci porte sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaire chez les patients obèses ou en surpoids, présentant des facteurs de risques cardiovasculaires et qui sont traités par de la sibutramine.

La sibutramine est une molécule qui agit au niveau de récepteurs de certaines cellules nerveuses qui régulent la sensation de faim. Elle favorise la sensation de satiété du patient et augmente les dépenses énergétiques. (Elle possède aussi un léger effet inotrope et chronotrope positifs au niveau du cœur).

L'étude se déroule sur des patients de plus de 55 ans, qui présentent des problèmes vasculaires, ou qui ont un diabète de type II. Il s'agit d'une étude multicentrique et multinationale, dont la durée prévue est de cinq ans.

Le début de l'étude sera réalisé « en simple aveugle », où seul le patient ignore le type de traitement qu'on lui attribue, afin d'apprécier la façon avec laquelle il tolère la molécule. S'il respecte toujours les critères de sélection après ce test, l'étude pourra alors être réalisée en double aveugle.

Au niveau du déroulement de l'étude, des conseils de diététique et d'exercices physiques seront donnés. A chaque visite de suivi, on effectuera des mesures non invasives:

- Pesée
- Mesure du tour de hanches
- Mesure du tour de taille
- Mesure de la pression et fréquence cardiaques

Ces visites de suivi auront lieu tous les trois mois.

Des contrôles annuels seront également effectués, on procédera en plus à la réalisation d'un ElectroCardioGramme, d'un examen clinique, d'un prélèvement de sang, ainsi qu'une analyse d'urine.

2) Discussion

Nous retrouvons ici un nouvel exemple du rôle du CIC dans les études nutritionnelles. Celui-ci peut mettre en place des études avec des actes médicaux plus ou moins invasifs, (la mise en place de sonde gastrique pour surveiller l'évolution de l'acidité de l'estomac par exemple). Mais ce n'est pas uniquement en fonction des gestes techniques à réaliser qu'un CIC sera choisi. Il a aussi la capacité et les moyens de mettre en place des études multicentriques et multinationales.

Nous pouvons préciser que dans le cadre des études nutritionnelles, les exemples d'étude avec BID sont fort rares. La plupart étant sans BID.

Certaines pathologies parfois rares, ou certains critères de sélection peu répandus

au sein de la population, font qu'il est difficile pour un seul centre de trouver le nombre de volontaires nécessaire à la mise en place de l'étude. On pourra donc parfois être amené à effectuer les sélections parmi différents centres de recherche répartis en France. Ce critère de sélection précis peut s'appliquer aussi bien pour des études médicamenteuses que pour des études de type nutritionnel.

Toutefois, il se peut que cela ne soit toujours suffisant pour disposer de patients répondant aux critères du promoteur. Le centre peut alors mettre en place un essai de type multinational (de même que son aide peut être sollicité par un centre de recherche étranger).

Dans les deux cas, c'est toute l'organisation de la recherche qui est à revoir. Il faut pouvoir communiquer en temps et en heure les consignes de bon déroulement de la recherche. Les distances éloignées et les langues différentes ne doivent pas être un obstacle à la bonne synchronisation des différentes étapes du protocole déterminé par le promoteur.

Là encore les CIC présentent à la fois des garanties législatives (autorisation ministérielle) et des garanties de standard de recherche (sur la qualité et le sérieux du suivi du déroulement de la recherche, l'application des BPC) qui leur confèrent un crédit scientifique non négligeable tant sur le plan national, qu'international.

Le CIC se retrouve donc fort logiquement sollicité pour ce genre d'étude.

I) EVOLUTION DE LA REGLEMENTATION DES ETUDES NUTRITIONNELLES

Ces deux exemples correspondent à la philosophie initiale de la loi Huriet-Sérusclat qui est essentiellement centrée sur les recherches médicamenteuses, mais qui englobe aussi les recherches de type nutritionnel. Son fondement était que la recherche ne puisse se faire qu'avec des personnes consentantes. A défaut, en cas d'incapacité, la recherche ne pouvait se faire que dans l'intérêt de la personne. La prise en considération nouvelle de la balance bénéfique/risque, imposée par la directive Européenne 2001/20/CE, est une évolution pertinente sur le plan scientifique et éthique.

I) Influence de la directive européenne

1) La transformation de la notion de « BID » en balance « bénéfice/ risque

Le rapport bénéfice-risque qualifie la somme des avantages escomptés en contrepartie des inconvénients pouvant survenir. Le retrait de la notion usuelle de « bénéfice individuel direct » (BID) au profit de la notion de « bénéfice/risque » permet de simplifier les conditions de la recherche. Le Comité Consultatif National d’Ethique (CCNE) avait souligné 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 de 2000 de la Déclaration d’Helsinki. Le CCNE indiquait d’ailleurs que cette précision serait pleinement rassurante si la distinction opérée par la loi Huriet entre « recherche avec bénéfice individuel direct » et « recherche sans bénéfice individuel direct » était claire. Cette distinction est source de perplexités depuis que la loi existe, entre autres dans les délibérations des CCPPRB. De plus elle a été contestée au niveau international.

Quoi qu’il en soit, du fait de la rigueur de la loi, les contraintes imposées aux recherches « sans BID » (prévues à l’origine pour les essais thérapeutiques de phase I ou II sur volontaires sains) se sont révélées « inadaptées à de nombreuses situations, telles les recherches sur échantillon sanguin lors des soins courants ». Ce qui est fréquemment le cas dans les études nutritionnelles. Elles aboutissaient dans certains cas à arguer de l’existence d’un BID peut-être fictif. D’autant que la création des lieux spécifiques à ce type de recherches était si compliquée que les cliniciens déclaraient que la recherche envisagée comportait bien un BID pour le patient/sujet de la recherche, même si ce bénéfice était fort modeste, voire hypothétique. L’absence de BID rendait aussi pratiquement impossible certaines études pourtant indispensables comme les études purement cognitives, physiopathologiques, ou en situation d’urgence, de même que pour les études nutritionnelles.

Lors de la mise en place des décrets d’application de la loi d’août 2004, les études nutritionnelles devraient pouvoir se dérouler beaucoup plus facilement ailleurs que dans les CIC, étant donné que le critère principal du jugement de l’étude ne reposera plus sur le choix avec ou sans BID, mais sur la balance risque/Bénéfice, qui laisse plus de souplesse dans la détermination de la nature de l’étude. (De plus, la fréquence des risques encourus dans ces études nutritionnelles reste très faible).

Par ailleurs, la distinction, historiquement retenue entre recherches « avec » ou « sans » BID, logique dans son intention initiale, conduisait à rendre floue la distinction entre recherche et soin. Or il importe de bien séparer les activités de soin et de recherche, même si la pratique les rend de plus en plus souvent indistinctes. Ce fut précisément tout l'apport de la loi Huriet que d'avoir construit un cadre juridique spécifique qui autorise la recherche au sein du champ des pratiques médicales.

La notion de bénéfice individuel direct avait pour but de protéger la personne. Le rôle du médecin est de venir en aide d'une personne en souffrance, mais on peut comprendre que cet objectif puisse coexister avec le souci non moins louable de faire progresser la connaissance médicale au bénéfice de la communauté. Toutefois, la recherche pour la santé publique ne doit pas se faire au détriment de la santé de quelques individus.

Cependant, une application trop pointilleuse de la balance bénéfice/risque pourrait être de nature à interdire les essais chez les volontaires sains, qui ne peuvent prendre par définition que des risques, ou presque. Il semble que l'usage de la notion de bénéfice doive demeurer suffisamment souple pour ne pas bloquer la recherche biomédicale. Les malades d'aujourd'hui bénéficient des connaissances retirées de l'observation des malades antérieurs. La notion de recherche biomédicale doit donc se poursuivre, dans le plus strict respect de la personne.

2) La réforme des CCPPRB

Un contrôle scientifique de la recherche est nécessaire. La création de comités spécialisés risque de conduire à une recherche dont les thèmes et les contrôles ne seraient effectués que par des scientifiques, faisant perdre le contrôle social de la recherche.

Les CCPPRB vont devenir des Comités de Protection des Personnes dans la Recherche (CPPR) dont les missions sont revues, puisqu'ils passent d'un rôle consultatif à un rôle de protection de la personne. (En pratique, un avis consultatif défavorable du CCPPRB suffisait à bloquer un dossier, mais ce n'était pas une obligation).

Il y aura toujours la notion d'évaluation de la pertinence de la recherche, de sa conception scientifique, afin de juger de l'acceptabilité éthique d'une étude. Le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus est une notion « nouvelle »,

remplaçant la notion précédente « d'avec ou sans BID », mais elle reste un des critères essentiels de l'évaluation d'une recherche. A l'occasion de l'appréciation des modalités de recueil du consentement, le comité détermine la nécessité éventuelle d'un délai de réflexion entre l'information des personnes et le recueil de leur consentement.

Le CPPR rendra un avis motivé sur lequel s'appuieront les autorités régulatrices ou de tutelle. Il jouera un rôle de médiation entre le chercheur et la personne se prêtant aux études.

L'élargissement des missions du CPPR, notamment quant à l'expertise scientifique, exige de nouvelles dispositions lui permettant d'assumer ses nouvelles responsabilités dans le respect des délais de réponse impartis. D'où des moyens financiers d'action, de formation et d'indemnisation du travail effectué.

Le CPPR garde le même type de composition de ses membres. On note la possibilité de présence de représentant d'association de malade. Dans le cadre d'une recherche portant sur un domaine vraiment spécifique, le CPPR peut demander un avis externe.

Une attention nouvelle et très particulière doit être portée sur les questions de bénéfice/coût qui pose parfois des problèmes éthiques majeurs (dans le cadre des études nutritionnelles, les coûts sont moindres en général que les études médicamenteuses). Ainsi un protocole de recherche thérapeutique qui nécessiterait des ressources financières hors de proportion avec le bénéfice envisagé ne devrait pas être entrepris.

Il faudra surveiller les délais en terme de réponse des CPPR, afin d'éviter de bloquer le lancement de recherche en France, au profit d'autres pays Européens dont les délais seraient plus courts. Avec cette directive Européenne, une harmonisation devrait se faire.

II) Application pratique de toutes ces évolutions

Pour une même étude nutritionnelle, selon que son organisation aurait eu lieu il y a quelques années, ou qu'elle se déroulerait actuellement, les évolutions de la loi Huriet devront changer le déroulement administratif de cette étude.

Prenons l'exemple d'une étude nutritionnelle qui s'est déroulée en 2000.

Une étude portait sur l'effet du pain d'épeautre sur la satiété et les réponses glucidiques et insulinémiques post prandiales, par rapport à l'effet du pain blanc. Une douzaine de volontaires ont participé à cette étude.

Avant et après la prise du repas (un sandwich de nature et de poids calibré), le volontaire remplissait des questionnaires sur sa sensation de satiété et son sentiment de réplétion, à l'aide d'échelle analogique. Il y avait également des prélèvements de sang à intervalles réguliers, afin de mesurer l'évolution du cholestérol, des triglycérides, de l'insuline et du glucose en fonction du temps.

Sans la présence du geste médical de la prise de sang, cette étude de nutrition n'entrerait sans doute même pas dans le cadre de la loi Huriet-Sérusclat.

Avant l'amendement du 4 mars 2002, il était difficile de réaliser une telle étude ailleurs que dans un CIC, car c'était une recherche sans bénéfice individuel direct, et par conséquent, elle ne pouvait se dérouler que dans un centre ayant l'agrément ministériel. Depuis l'amendement, qui est sensé faciliter la mise en place de ce type d'évaluation nutritionnelle ailleurs que dans ces centres, les choses ont évolué, et il est maintenant envisageable, avec l'avis d'un CCPPRB, de réaliser ce type d'étude en dehors d'un CIC. La loi d'août 2004, sous réserve de la parution des décrets d'application semble confirmer cette évolution. Cette étude réalisée aujourd'hui, recevrait vraisemblablement l'autorisation pour une réalisation dans un site sans agrément particulier.

La mise en place de l'amendement et l'évolution de la loi version 2004 ne changeront pas tellement la façon de procéder des CIC, qui continueront à travailler avec les standards de qualité définis par les BPC. Les CIC n'ont pas un nombre de lits et un personnel extensible à l'infini.

Les CIC ont en général un planning d'occupation assez chargé et certaines études doivent être retardées ou refusées, ce qui est regrettable. Avec l'évolution de la loi, et la possibilité justement de réaliser hors CIC plus facilement des études nutritionnelles (pour celles qui ne demandent pas de gestes techniques, de moyens particuliers ou très spécifiques), le CIC regagnera un espace de liberté qui lui permettra de se consacrer pleinement à ses missions principales.

Il faut noter la présence et le développement de structures privées (des centres de gestion d'essais cliniques), qui vont bénéficier de cet assouplissement de la loi Huriet. En effet, dans le monde de l'agro alimentaire, les industriels souhaitent valoriser leurs produits par le biais d'allégations qu'ils justifieront éventuellement par la présentation d'études cliniques nutritionnelles. Nous sommes ici plus dans une démarche commerciale que scientifique). Ce type d'essai nécessite la présence de volontaires, mais pas une structure aussi importante qu'un CIC, étant donné la probabilité très faible d'effets indésirables pour l'individu. Ce type d'essai pourra donc être réalisé plus facilement hors CIC dans de tels groupes.

CONCLUSION

La loi Huriet - Sérésclat du 20 décembre 1988 a marqué un tournant dans le déroulement des recherches biomédicales en France. Un cadre législatif bien déterminé était établi. La protection de la personne se prêtant à une recherche devenait la priorité principale. Elle posait le principe d'un « contrat » librement consenti entre l'investigateur et les participants. Elle a servi de base à différents textes, en particulier européens, parus par la suite.

Le reproche le plus souvent adressé à cette loi était la difficulté de mise en application de la notion d'étude avec et sans bénéfice individuel direct, qui n'était parfois pas simple à déterminer. Ainsi que les conditions de délivrance des autorisations de lieu de recherche, qui était parfois excessives. C'était particulièrement le cas pour les études nutritionnelles, souvent sans BID.

Ces difficultés ont certainement été prises en considération par les concepteurs de la directive CE lorsqu'ils ont décidé de lui substituer la notion de balance bénéfice/risque. De plus, il y avait une volonté européenne d'aboutir à une harmonisation des lois de recherche entre les différents états membres.

La notion de balance « bénéfice/risque » promue à la place de la notion d'« avec ou sans bénéfice direct » permet de lever certaines ambiguïtés de la loi Huriet - Sérésclat et ne pose pas de problème éthique en soi dans la mesure où elle est compatible avec le respect de la personne.

L'extension des compétences des CCPPRB, qui ne seraient plus « consultatifs » mais transformés en « Comités de Protection des Personnes dans la Recherche » est à considérer comme une avancée, le rôle qui leur est dévolu devient majeur par leur engagement à protéger l'intérêt de la personne.

Les premiers CIC apparaissent dès 1993, avec la détermination des autorisations de lieux de recherche sans BID. Ils deviennent des acteurs clé de la recherche, véritable interface entre tous les intervenants d'une étude. Ils sont aussi bien sollicités pour des études médicamenteuses que pour des études nutritionnelles, car ils sont garants d'une rigueur scientifique la plus élevée possible. Ils tentent d'appliquer au maximum les Bonnes Pratiques Cliniques.

La modification de la loi et la mise en place des directives européennes ne modifient pas la façon de travailler des CIC, elles leur apportent un peu plus de liberté en terme de planification des études. (Des études nutritionnelles autrefois classées sans BID, pourront se dérouler ailleurs que dans un CIC). Ils gardent tous leurs agréments, toutes leurs autorisations et restent une référence en terme d'investigateur de recherche.

La modification d'août 2004 de la loi Huriet reprend les évolutions de l'amendement de mars 2002, ainsi que celles de la directive 2001/20/CE. (Les décrets de cette loi ne sont pas encore parus). Cette loi correspondra à une transposition de la directive Européenne à la législation Française et permettra ainsi une harmonisation de la recherche entre les différents pays de l'Union Européenne pour les années à venir.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 Moatti J.P.
Recherche clinique et qualité de vie
Flammarion médecine sciences, 1996, 32-39
- 2 Weisstub N.
Le consentement et la recherche épidémiologique
L'harmattan , 2001, 55-64
- 3 Spriet A.
Pour un consentement éclairé et compréhensible
La lettre du pharmacologue, 1991, 5, 4, 93-94
- 4 Hoerni B.
Le consentement : information, autonomie et décision en médecine
Masson, 1998, 19-27
- 5 Dupuy O.
L'information médicale : information du patient et information sur le patient
Les études hospitalières, 2002, 63-74
- 6 Loi Huriet- Sérusclat n°88-1188 du 20 décembre 1988
Journal Officiel du 22 décembre 1988
- 7 Agence du Médicament.
Bulletin officiel (BO) du ministère des affaires sociales, de la santé et de la ville
n°9441, 15 novembre 1994

- 8 Huriet C, Rapport d'information fait au nom de la commission des affaires Sociales sur le fonctionnement des comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale.
Sénat 06/04/01 rapport N°267
- 9 Spriet A., Brasseur D.
Bonne pratique des essais cliniques des médicaments
Karger, 2004, 210-232
- 10 Landrison G., Delahaye F.
La recherche clinique : de l'idée à la publication
Masson, 1995, 149-158
- 11 Chabert-Peltat C.
La biotechnologie, l'éthique biomédicale et le droit
Hermès, 1995, 241-264
- 12 Bouvenot G., Vray M.
Essais cliniques : Théorie, pratique et critique
Flammarion medecine-sciences, 1999,125-133
- 13 Bonnes Pratiques Cliniques ; Procédure d'autorisation des essais cliniques ; proposition de directive
Droit & Pharmacie Actualités, 1997, 34
- 14 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
Droit & Pharmacie Actualités, 1997, 27

- 15 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
Droits & Pharmacie Actualités, 1999,15
- 16 Proposition de Directive relative aux essais cliniques ; le point de vue du conseil Economique et Social Européens
Droit & Pharmacie Actualités, 1999, 14
- 17 Puech A.
Essais cliniques avec ou sans bénéfice individuel direct
La lettre du pharmacologue, 1997, **11**, 3, 42-71
- 18 Fagot-Largeault A.
Les pratiques réglementaires de la recherche clinique. Bilan de la loi sur la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales.
Masson, 2000, 68-75
- 19 Soutoul E.
Les essais cliniques à l'hôpital
Ecole Nationale de la santé publique, 1991, 111-128
- 20 Derrien E.
Les essais cliniques
Les actualités pharmaceutiques, 2002, **414**, 12-13
- 21 Boivin J.M. Alla F.
Essais cliniques
La revue du praticien, 2000, 28-34

- 22 Bonnes Pratiques Cliniques, avis aux promoteurs et aux investigateurs pour les essais cliniques de médicaments.
BO Ministère des affaires sociales et de l'emploi, ministère chargé de la santé et de la famille, 1987, n°87-32 bis
- 23 Henry J.F, Kher A.
Des bonnes pratiques cliniques (BPC) française aux BPC européennes
La lettre du pharmacologue, 1994, **8**, 9, 22-33
- 24 Herail E.
Le médicament et l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
Masson, 1999, 79-87

SOURCES INTERNET

- 25 Texte de la déclaration d'Helsinki (2005)
<http://www.rechercheclinique.com>
- 26 Texte de la déclaration de Manille (2005)
<http://infodoc.inserm.fr/ethique>
- 27 Développement de la recherche clinique en France (2005)
www.univ-tlse1.fr/recherche
- 28 La loi Huriet (2005)
<http://www.med.univ-angers.fr>

- 29 Loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, et aux libertés (2005)
www.cnil.fr
- 30 Comité Consultatif sur le traitement de l'information en Matière de Recherche dans le domaine de la santé (2005)
www.recherche.gouv.fr
- 31 Traitement informatique des données relatives à la recherche. (2005)
www.perso.wanadoo.fr/ccpprb.henri.mondor/CNIL.htm
- 32 Recherche Biomédicale : consultation sur un projet de la loi Huriet – Sérésclat (2005)
www.santé.gouv.fr
- 33 Recherche Biomédicale : l'avis d'un comité éthique (2005)
www.ccne-ethique.fr
- 34 Les apports de la loi du 4 mars 2002 (2005)
www.rechercheclinique.com
- 35 Présentation de l'AFSSAPS (2005)
www.afssaps-sante.fr
- 36 Les politiques de l'Europe (2005)
www.europa.eu.int
- 37 Expérimentation Clinique (2005)
www.ccpprb-angers.fr.st
- 38 Evolution de la loi Huriet : Transposition : La balance bénéfice/risque (2005)
www.cncp.med.univ-tours.fr

Nom-Prénoms : DEVINEAU Nicolas, Antoine, Jacques

Titre de la thèse : EVOLUTION DE LA LOI HURIET, ROLE ET PLACE DES CENTRES D'INVESTIGATION CLINIQUE. ILLUSTRATION DE LEUR FONCTIONNEMENT DANS LE DEROULEMENT D'ETUDES NUTRITIONNELLES.

Résumé de la thèse : La loi Huriet a marqué un tournant dans le déroulement des recherches biomédicales en France. La protection de la personne devenait l'objectif prioritaire. Cette loi définit les différents acteurs qui interviennent lors d'une recherche, et notamment le rôle et la place des Centres d'Investigation Clinique, qui sont un des éléments clés pour le bon déroulement des études. Comme de nombreuses lois, celle-ci a évolué dans le temps, afin de répondre à de nouvelles attentes, mais aussi pour tenir compte des directives européennes en matières de recherche biomédicale. C'est ce que nous verrons en illustrant nos propos par des exemples de déroulement d'études nutritionnelles.

Mots clés : -Centre de recherche clinique -CCPPRB -Bénéfice
-Loi Huriet -Etudes nutritionnelles

JURY :

Président : Monsieur Jean Marie BARD, Professeur de Biochimie, Faculté de Pharmacie de Nantes

Assesseurs : Monsieur Christophe OLIVIER, Maître de conférence en Toxicologie, Faculté de Pharmacie de Nantes

Monsieur Thomas BELIARD, Pharmacien, 99 rue du général Buat à Nantes

Adresse de l'auteur : 27 rue de l'Héronnière 44000 Nantes