

MEMOIRE

MASTER 2 SANTE PUBLIQUE

RECHERCHE EN ETHIQUE MEDICALE ET BIOLOGIQUE

***Régulation de la recherche portant sur les soins courants :
enjeux éthiques***

Présenté par

Kahina BELHOCINE

Directeur de mémoire : Dr. M-F. MAMZER

**« Le tourment des hommes ne vient pas des choses,
mais des idées qu'ils ont des choses...»**

Épictète

Remerciements...

*Au terme de cette étude, je tiens à adresser mes vifs remerciements et témoigner ma reconnaissance à **Mr le Professeur HERVÉ**, qui m'a accueillie au Laboratoire d'Éthique Médicale et de Médecine Légale et m'a permis d'y réaliser cette recherche. Qu'il trouve ici l'expression de mon profond respect et de ma grande admiration.*

Mes remerciements vont également :

*À **Mme le Docteur MAMZER** qui a dirigé ce mémoire, pour son aide par ses conseils avisés, ses critiques constructives et son expérience.*

*À tous les **membres du jury** qui nous font l'honneur de leur présence.*

*À toute l'**équipe enseignante**, notamment **Mr COFFIN** et **Dr MOUTEL** qui nous ont beaucoup apporté, tant sur le plan de l'analyse critique que sur le questionnement éthique.*

*À l'**ensemble de l'équipe du Laboratoire d'Éthique Médicale et de Médecine Légale**.*

*À **Mr le Professeur HURIET** que nous avons eu l'immense honneur de rencontrer dans le cadre de ce travail.*

*À **Mme DEPRET-RIUS** qui m'a été d'une aide précieuse pour l'étude menée au CPP IDF II. Sa disponibilité et la gentillesse qui la caractérisent me touchent énormément.*

*À **Mme COURTEAU** pour sa disponibilité de tous les instants.*

*Aux **Présidents de CPP** interviewés qui m'ont accordé leur confiance et un peu de leur temps.*

*À **mes amis**.*

*À toute **ma famille** et en particulier **mes parents** à qui je dois tout et **mon mari** pour son soutien incommensurable.*

*À la mémoire de **Dada** qui me manque terriblement...*

Table des matières

<u>Résumé</u>	6
<u>Index des abréviations</u>	7
<u>Introduction</u>	9
<u>Problématique</u>	11
1- La recherche biomédicale : évolution de la législation et contexte international	
2- Le contexte de la régulation en France	12
2.1 – Évolution législative et réglementaire	
12	
2.2- Description de la mise en place du dispositif réglementaire sur la recherche portant sur les soins courants	13
2.2.1– Instances de régulation de la recherche biomédicale en France : Rappels historiques	14
2.2.1.1- Les CCPPRB à l'origine des CPP	14
2.2.2– Mise en place des Comités de Protection des Personnes	15
3- Typologie des recherches cliniques	
3.1- Recherche interventionnelle	15
3.1.1 – Recherches biomédicales	16
3.1.2 – Recherches portant sur les soins courants	16
3.1.2.1- Une typologie particulière	17
3.1.2.2- Une procédure spéciale	17
3.1.2.3- Délimitation théorique du champ d'application	17
3.2- Recherche non interventionnelle	19
3.2.1- Recherches non interventionnelles effectuées sur des patients	20
3.2.2- Recherches sur prélèvements	20
3.2.3- Recherches sur données	21
4- Régulation de la recherche portant sur les soins courants	
4.1- La demande d'avis : une procédure et des spécificités	21
4.2- Une catégorie et des difficultés nouvelles pour les CPP	21
<u>Méthodologie</u>	
1- Les entretiens semi – directifs	23
2- Description détaillée des pratiques d'un CPP : Le CPP Île – de- France II	26
2.1- Le CPP en pratique : Les réunions mensuelles	26
2.2- L'étude rétrospective des dossiers de recherche portant sur les soins courants	28
<u>Résultats et Discussion</u>	
<u>1- RÉSULTATS</u>	29
1.1- Les entretiens semi – directifs	29
1.1.1- Analyse globale des résultats	29

1.2- L'étude rétrospective des dossiers de recherche portant sur les soins courants menée au CPP IDF II 43

- 1.2.1- Résultats globaux 43
- 1.2.2- La requalification 44
- 1.2.3- Récapitulatif des avis rendus par les CPP participant à la recherche 45
- 1.2.4- Des pistes pour la discussion... 45

2- DISCUSSION DES RÉSULTATS ET ENJEUX ÉTHIQUES

- 1- Intérêt et limites de la recherche 50
- 2- L'appropriation par les CPP de leur nouvelle mission d'évaluation des soins courants 51
 - 2.1- Les difficultés d'ordre typologique 51
 - 2.2- les difficultés pratiques rencontrées entre la promulgation de la loi et la parution des décrets 54
 - 2.3- Les difficultés pratiques persistantes après la parution des décrets 55
 - 2.4- Les CPP devant les RSC : instances administratives , comités scientifiques ou comités d'éthique ? 56
- 3- Quels enjeux pour cette nouvelle typologie de la recherche ? 58
- 4- Quel impact en terme de protection de la personne ? 60
 - 4.1- Quels risques pour les recherches portant sur les soins courants ? 60
 - 4.2- Quelle protection des personnes ? 61
 - 4.3- Quelle information ? 66

Conclusion 67

Bibliographie 69

Annexes 74

- 1- Lettre d'intention à l'attention des présidents de CPP 75
- 2- Grille des entretiens semi- directifs 76
- 3- Grille d'analyse des entretiens semi-directifs 79
- 4- Retranscription de l'entretien réalisé avec le Professeur HURIET 88
- 5- Tableaux récapitulatifs des avis rendus par les CPP participant à la recherche 92
- 6- Textes réglementaires 95

Résumé :

Mots-clés : Recherche portant sur des soins courants - recherche interventionnelle - recherche non interventionnelle – Recherche observationnelle - Typologie de la recherche clinique - Encadrement de la recherche - Protection de la personne - Éthique de la recherche.

L'éthique de la recherche se construit quotidiennement, par le comportement des chercheurs et par la qualité des régulations, notamment par les Comités de Protection des Personnes (CPP).

Partant de la loi Huriet de 1988, la loi de Santé Publique de 2004 a permis d'élargir le champ des missions imputées aux comités de protection des personnes, avec à court terme, des conséquences à la fois sur le fonctionnement des CPP et sur la régulation de la recherche notamment de celle portant sur les soins courants, catégorie nouvelle.

La présente recherche a pour but d'évaluer la cohérence de cette régulation en rapport avec les compréhensions et les difficultés rencontrées dans l'application des nouvelles directives législatives par les CPP.

En effet, les recherches portant sur des soins courants et les recherches non interventionnelles posent à la fois des difficultés de compréhension des définitions et de leurs applications aux CPP, la pratique quotidienne des comités ayant révélé des difficultés nouvelles, en amont des décisions d'avis relatifs à la qualification des recherches portant sur les soins courants.

Les comités se sont retrouvés confrontés à de délicates questions : Que faire vis-à-vis des dossiers présentés par les chercheurs entre la promulgation de la loi et la parution des décrets? Avaient-ils le droit de s'en occuper ? Comment aider les investigateurs ? Comment procéder sans s'affranchir du cadre de la loi ?

Trois résultats constituent les points forts de cette recherche :

1-L'hétérogénéité des réponses dans la perception des définitions réglementaires.

2-La disparité des pratiques des CPP.

3-Le consensus sur la réalité des difficultés liées à l'évolution réglementaire sur l'encadrement de la recherche biomédicale, et une implication des CPP s'inscrivant dans une ligne de promotion de la recherche.

La volonté d'encadrement de ces RSC ayant été claire, encore fallait-il que les précisions nécessaires à l'application de la législation soient finalement apportées. Malheureusement, la parution de toutes les dispositions réglementaires relatives à ces recherches n'a pas permis de lever l'ensemble des incertitudes et de répondre aux difficultés de qualification rencontrées en pratique par les CPP...

Index des abréviations

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire pour les Produits de Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AP-HP : Assistance Publique des Hôpitaux de Paris

BID : Bénéfice Individuel Direct

CCNE : Comité Consultatif National d’Ethique

CCTIRS : Comité Consultatif sur le Traitement de l’Information en matière de
Recherche dans le domaine la Santé

CCPPRB : Comité Consultatif de Protection des Personnes se prêtant à la
Recherche Biomédicale

CNCP : Conférence Nationale des Comités de Protection des Personnes

CNIL : Commission Nationale de l’Informatique et des Libertés

CPP : Comité de Protection des Personnes

CSP : Code de La Santé Publique

DGS : Direction Générale de la Santé

DIRC : Direction Interrégionale de la Recherche Clinique

DRC : Direction de la Recherche Clinique

INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

IRB : International Review Board

RBM : Recherches Biomédicales

RNI : Recherches Non Interventionnelles

RSC : Recherches portant sur l'évaluation des Soins Courants

Introduction

L'éthique de la recherche se construit quotidiennement, par le comportement des chercheurs et par la qualité des régulations, notamment par les Comités de Protection des Personnes (CPP).

La recherche biomédicale, soumise à une régulation évolutive, fait intervenir différents acteurs dont les missions sont de plus en plus précises.

Partant de la loi Huriet de 1988 qui a posé les fondements juridiques régulant les essais thérapeutiques sur l'Homme et encadrant la recherche sur les volontaires sains, la loi de Santé Publique de 2004 a permis d'élargir le champ des missions imputées aux comités de protection des personnes, avec, à court terme, des conséquences à la fois sur le fonctionnement des CPP et sur la régulation de la recherche notamment de celle portant sur les soins courants, catégorie nouvelle.

La présente étude sur la recherche clinique et sa régulation participe à déterminer la place des comités dans la construction d'une éthique de la recherche.

Elle a pour but d'évaluer la cohérence de cette régulation en rapport avec les compréhensions et les difficultés rencontrées dans l'application des nouvelles directives législatives par les CPP.

En effet, les recherches portant sur les soins courants et les recherches non interventionnelles posent à la fois des difficultés de compréhension des définitions et de leurs applications aux CPP, la pratique quotidienne des comités ayant révélé des difficultés nouvelles, en amont des décisions d'avis relatifs à la qualification des recherches portant sur les soins courants.

A ce propos, Mr le Professeur Huriet, co-auteur de la loi Huriet-Sérusclat **(2-II)** que nous avons eu l'honneur d'interviewer, et qui n'a pas pris part aux débats sur la rédaction de la loi de Santé Publique du 04 août 2004, indique que cette situation était prévisible.

« ...Il y a un certain nombre d'inconvénients qui apparaissent maintenant dans l'application de la loi, qui gênent bien les comités de protection des personnes. Peut-être que j'aurais pu éclairer, tout au moins, sur les risques que comportaient de telles dispositions ».

Il voit aux difficultés rencontrées par les CPP une conséquence de l'incohérence des textes réglementaires qui sont loin de la réalité du terrain.

« ...Maintenant on est embarrassés mais il fallait s'y attendre. Les difficultés des CPP viennent du fait qu'on leur demande d'interpréter des dispositions qui sont « ininterprétables » parce que totalement incohérentes... ».

Sur la qualification des recherches, il déclare :

« A la question si des solutions aux problèmes de qualification de ces recherches ont été apportées, je réponds clairement non ».

Nous sommes allés à la rencontre des acteurs de cette régulation, les Comités de Protection des Personnes. Un entretien nous a été accordé par Mr le Professeur Huriet, co-auteur de la loi Huriet-Sérusclat relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales, qui viendra enrichir la réflexion éthique de ce travail.

Il s'agit alors de réfléchir sur l'adéquation entre la connaissance et la compréhension des nouvelles normes des lois, décrets et arrêtés qui définissent les régulations de l'encadrement de la recherche clinique et les pratiques qui sont effectuées par les CPP pour les qualifications des dossiers qui leur sont soumis et dans les réponses qu'ils font aux chercheurs.

Après un bref rappel historique, nous verrons en première partie le contexte législatif de la recherche biomédicale en France, puis nous décrirons la mise en place du dispositif réglementaire sur les recherches portant sur les soins courants ainsi que les spécificités de ces recherches.

Nous aborderons par la suite la méthodologie suivie, à savoir l'entretien semi-directif et l'étude détaillée des pratiques d'un CPP, le CPP Ile-de-France II.

Le détail des résultats ainsi qu'une discussion et une critique méthodologique feront l'objet de la dernière partie de cette recherche.

Problématique

Notre démarche partait des questionnements suivants :

Qu'est-ce qu'une recherche portant sur un soin courant ?

Qu'est-ce qu'une recherche non interventionnelle ?

Qu'est-ce qu'une recherche interventionnelle ?

Quel concept définit le mieux une recherche portant sur un soin courant ?

La perception, compréhension et interprétation des termes réglementaires par les instances de régulation de la recherche biomédicale sont-elles les mêmes ?

Cette perception a-t-elle une incidence directe sur les pratiques ?

La législation à ce sujet est-elle perçue de la même manière par les CPP ?

Y a-t-il des faiblesses de la loi ? Induit-elle plusieurs lectures différentes ?

Les CPP se sont-ils aisément appropriés leurs nouvelles missions ?

Qu'en est-il de la protection des personnes se prêtant à ces recherches quand celle-ci est la mission première des CPP? Est-elle la même que pour les autres recherches biomédicales ?

La parution des derniers décrets et arrêtés, très différée après la promulgation de la loi, qui ont enfin autorisé les avis des CPP, devenus à la fois indispensables et suffisants à la mise en œuvre des recherches qualifiées de « recherches portant sur les soins courants » a-t-elle apporté la solution aux difficultés de qualification de ces recherches, pressenties par les membres des comités de protection des personnes ?

Comment les comités ont-ils géré avec les chercheurs la situation d'impasse transitoire entre la promulgation de la loi et la parution de ces dernières dispositions réglementaires qui ont bloqué certaines recherches pourtant tout à fait légitimes ?

1- La recherche biomédicale : évolution de la législation et contexte international

Les premiers principes de la recherche biomédicale ont été posés par le Code de Nuremberg en 1947, faisant suite aux pratiques abominables des médecins nazis, et qui a posé dix principes qui s'imposeront dorénavant à toute recherche sur l'homme dont le principe fondamental du consentement volontaire du sujet humain ainsi que la rédaction d'un protocole de recherche respectant sa personne **(1-III)**.

La déclaration d'Helsinki en 1964 viendra renforcer l'encadrement de la recherche biomédicale en introduisant l'obligation de soumettre le protocole à examen, commentaire, avis et le cas échéant approbation d'un comité d'éthique **(3-III)**.

Le rapport Belmont, publié en 1979 aux USA, constitue la base, à la fois éthique et légale, de la réglementation nord-américaine de la recherche clinique **(4-III)**.

La Convention d'Oviedo sur les Droits de l'Homme et la Biomédecine du 4 avril 1997, adoptée dans le cadre du Conseil de l'Europe, sera le premier texte européen contraignant en matière de recherche biomédicale. Pour l'heure, cette convention a été signée mais pas ratifiée par la France **(37-I)**.

2- Le contexte de la régulation en France

2.1- Évolution législative et réglementaire

En France, en 1984, le Comité Consultatif National d'Éthique (CCNE), nouvellement créé par le décret du 23 février 1983 **(7-II)**, relève dans son deuxième avis en date du 9 octobre 1984 **(10-II)**, qu'à cette époque en France, la recherche sur volontaires sains n'était ni explicitement autorisée, ni explicitement interdite et préconise sa légalisation ainsi que la mise en œuvre de comités d'éthique dont un avis favorable sera indispensable pour entreprendre une recherche.

Par la suite, le rapport Braibant du 5 février 1988 **(6-I)** mettra l'accent sur un paradoxe du droit français qui, tout en n'autorisant pas les recherches scientifiques, exigeait

avant une autorisation de mise sur le marché (AMM) que le fabricant démontre l'innocuité de son produit dans les conditions normales d'emploi ainsi que son intérêt thérapeutique, c'est-à-dire qu'il soit procédé à des recherches sur des volontaires sains. La responsabilité pénale des chercheurs dans le cadre de recherches scientifiques sur des volontaires sains pouvait alors être engagée.

La loi du 20 décembre 1988 **(2-II)** relative à la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales, dite loi « Huriet-Sérusclat », vient instaurer un véritable cadre juridique à la recherche biomédicale.

A l'origine, un projet de loi porté par le sénateur Claude Huriet et destiné à autoriser les recherches de phase 1 sur les volontaires sains. Mais en séance son champ d'application est étendu à toute la recherche sur l'homme. C'est donc une loi relative « à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales » qui est votée en décembre 1988. Mais ses dispositions restent marquées par leur orientation initiale –une loi portant sur les médicaments- et ne seront jamais vraiment adaptées aux autres types de recherche **(28-I)**.

Souffrant de quelques lacunes, la loi sera modifiée parcimonieusement en 1994 puis plus en profondeur en 2004 à l'occasion de l'adoption de la **loi du 9 août 2004** relative à la politique de santé publique **(4-II)**.

2.2- Description de la mise en place du dispositif réglementaire sur la recherche portant sur les soins courants

A la fin des années 90, la loi Huriet est maintenant appliquée depuis une dizaine d'années ; elle répond à la demande de l'industrie pharmaceutique de façon adaptée. Mais, parallèlement, la recherche « académique » a pris son essor. Or, cette recherche « institutionnelle » ne concerne pas en priorité les médicaments. Il n'est donc pas surprenant que c'est en son sein que soit apparu un mouvement réclamant une modification de la loi Huriet **(30-I) (2-III)**.

En 2000, la quasi-totalité des sociétés savantes françaises signent une plate-forme transmise au Ministère de la Santé, demandant un allègement des procédures pour la recherche portant sur les « traitements, tests ou dispositifs déjà utilisés en routine ».

Cependant, les réticences au changement sont considérables, et il n'est pas sûr que la révision souhaitée, indispensable et pourtant sans cesse reculée, ait pu avoir lieu **(30-I)**.

Il était donc devenu nécessaire de transposer en droit français la directive « Recherche clinique » 2001/20/CE du 4 avril 2001 **(6-II)**, imposant désormais de modifier la loi Huriet.

Ce qui a donné lieu à une disposition nouvelle sur les « recherches portant sur les soins courants » inscrite dans la loi de santé publique de 2004 **(28-I)**.

Cette directive a pour but d'harmoniser les législations des États membres relatives à l'application des bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain.

Sa transposition dans le droit national français par la loi du 9 août 2004 sera donc l'occasion d'un profond remaniement du dispositif d'encadrement de la recherche biomédicale en France et d'une remise à jour de la législation sur la recherche biomédicale. Le CCNE souligne, dans son avis du 18 septembre 2003, que la directive rend obligatoire la tenue d'un fichier national des personnes se prêtant à la recherche **(12-II)**.

Les dispositions qui concernent la recherche du type Huriet, qualifiée désormais de « recherches biomédicales » ont été renforcées, alourdies et complexifiées.

Mais la loi a d'autre part clarifié les différentes catégories de recherche, en adaptant mieux les procédures d'autorisation et de contrôle au risque encouru par les patients et au degré d'intervention sur l'être humain **(27-I)**.

2.2.1- Instances de régulation de la recherche biomédicale en France : **Rappels historiques**

2.2.1.1- Les CCPPRB à l'origine des CPP

Ce sont les Comités Consultatifs de Protection des Personnes se prêtant à la Recherche Biomédicale (CCPPRB) qui sont à l'origine des Comités de Protection des Personnes (CPP).

-Des comités d'éthique locaux s'étaient auparavant spontanément créés auprès des hôpitaux et grands centres de recherche. Ils avaient pour mission de rendre des avis, sans portée juridique, sur les problèmes éthiques posés par la recherche sur l'Homme. Leur création a été inspirée de la pratique anglo-saxonne **(12-I)**.

-Mise en place des CCPPRB par la loi du 20 décembre 1988 : indépendants, leur composition était pluridisciplinaire. Ils ont acquis la personnalité juridique avec la loi du 25 juillet 1994. Ils avaient pour missions d'examiner la pertinence générale du projet de recherche, l'adéquation entre les moyens mis en œuvre et les objectifs poursuivis, la qualification du ou des investigateurs, les modalités de recueil du consentement des personnes qui se prêtaient à la recherche ainsi que l'indemnité qui leur était éventuellement versée **(1-III)**. Les avis rendus par les CCPPRB ne valaient ni autorisation, ni interdiction de recherche mais en cas d'avis défavorable, celui-ci était adressé à l'autorité compétente **(2-III)**.

2.2.2- Mise en place des Comités de Protection des Personnes (CPP)

La loi de 2004 modifiera substantiellement l'organisation et le fonctionnement des comités : en plus de la présence de deux représentants des associations agréées de malades et usagers de santé, la parité entre les membres scientifiques et les membres représentants de la société civile est désormais instaurée, le promoteur (et non plus l'investigateur) devient seul compétent à saisir le CPP pour y soumettre son projet. Enfin le CPP compte désormais deux collèges (plusieurs dans les CCPPRB) : l'un scientifique et l'autre non scientifique.

3- Typologie des recherches cliniques

L'utilisation de la dichotomie recherche interventionnelle / non interventionnelle a l'avantage d'orienter d'emblée vers une procédure appropriée. L'interprétation des textes législatifs aussi bien que réglementaires nécessite de séparer sans cesse ce qui revient au soin et ce que la recherche impose.

3.1 -Recherche interventionnelle

Dans ce cadre, l'intervention est définie comme étant liée à la recherche, et non au soin.

3.1.1- Recherches biomédicales

Ce cadre correspond à l'ancienne loi Huriet. Schématiquement, entrent dans ce cadre toutes les recherches qui impliquent une action sur la personne humaine, malade ou non, et qui en modifient la prise en charge (administration de médicaments, implantation d'un dispositif, chirurgie, investigation physiologique, examens d'imagerie ; etc) sauf si cette intervention ressort de la pratique courante **(27-I)**.

Les procédures d'autorisation et de surveillance ont été renforcées, les missions des CPP élargies, le rôle du promoteur est désormais central **(Art. L.1121-1 du CSP)**.

A ce stade, la description de la mise en place d'une nouvelle procédure relative aux recherches portant sur des soins courants est nécessaire.

3.1.2- Recherches portant sur les soins courants

La **recherche portant sur les soins courants** se définit comme « ...essentiellement des comparaisons de stratégies diagnostiques et thérapeutiques déjà validées et d'utilisation courante » **(28-I)**.

« Essais visant à comparer les tests diagnostiques, traitements ou dispositifs déjà autorisés et utilisés en routine, et pour lesquels aucune contrainte particulière ne serait requise s'ils étaient mis en œuvre isolément, en dehors de l'essai comparatif proposé... » **(30-I)**.

Selon l'**article L1121-1-2° du CSP** :

«... recherches visant à évaluer les soins courants, autres que celles portant sur les médicaments, lorsque tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle mais que des modalités particulières de surveillance sont prévues par un protocole... ».

Selon l'**article R 1121-3 du décret du 26 avril 2006**:

« ...des recherches dont l'objectif est d'évaluer des actes, combinaisons d'actes ou stratégies médicales de prévention, de diagnostic ou de traitement qui sont de pratique courante, c'est-à-dire faisant l'objet d'un consensus professionnel, dans le respect de leurs indications ».

3.1.2.1- Une typologie particulière

Cette nouvelle disposition est la grande nouveauté de la **loi de 2004**. Elle a mis en place une procédure considérablement allégée, qui n'exige que le passage devant un CPP, sans intervention de l'autorité compétente, DGS ou AFSSAPS. L'investigateur devra démontrer que la pratique qu'il veut évaluer est déjà validée et bien d'usage courant.

A noter que la recherche sur les médicaments, même dans le post-AMM en a été exclue **(28-I)**.

En revanche, la recherche sur les dispositifs médicaux, initialement exclue du dispositif « soins courants », lui a été intégrée en avril 2006 par la loi sur la recherche (à condition que leur usage soit conforme à la notice d'utilisation et qu'ils bénéficient du marquage CE)**(27-I)**.

3.1.2.2- Une procédure spéciale

Première distinction, les RSC s'opposent aux recherches portant sur l'expérimentation de thérapeutiques innovantes ou de produits nouveaux. L'idée avancée étant que le caractère routinier des actes visés permet de les dispenser des procédures applicables aux recherches biomédicales.

C'est le constat que la loi Huriet était totalement inadaptée et surtout que ses exigences étaient démesurées et -donc dissuasives- dans le cadre de la RSC qui a conduit de nombreux investigateurs et des promoteurs institutionnels à demander une procédure spécifique **(28-I)**. Le député P-L.FAGNIEZ est à l'origine de l'amendement relatif aux RSC : « ...*Pour ce type de recherches sans risque supérieur aux soins courants, la loi Huriet était tellement inappropriée qu'elle était régulièrement contournée...* ».

Cette nouvelle disposition a finalement été inscrite dans la loi de santé publique en août 2004 et complétée en avril 2006 (loi sur la recherche) **(2-III)**.

3.1.2.3- Délimitation théorique du champ d'application

C'est le point le plus délicat de l'application des nouvelles dispositions, qui sera arbitré par le CPP, seule instance de régulation de la recherche. Les pratiques médicales dont

l'investigateur propose l'évaluation doivent être d'« usage courant » par définition, donc non innovantes.

En pratique...

-Le « *consensus professionnel* » pourra être démontré par des articles scientifiques ou des conférences de consensus (s'ils existent, précise l'arrêté) (9-II).

-Le caractère « *courant* » sera apprécié par la documentation de la diffusion de la pratique considérée. L'arrêté précise que le dossier de soumission au CPP peut comprendre « ...*le cas échéant, une enquête de pratiques accompagnée d'une description de la méthode utilisée.*

Sont exclues du champ d'application de la loi (4-II) :

-1° Les recherches dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance c'est-à-dire les recherches non interventionnelles.

-2° Les recherches visant à évaluer les soins courants, autres que celles portant sur les médicaments, lorsque tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle mais que des *modalités particulières de surveillance* sont prévues par un *protocole*, obligatoirement soumis à l'avis du comité mentionné à l'**article L.1123-1 CSP**. Ce protocole précise également les *modalités d'information des personnes concernées*.

Nous avons mentionné plus haut la procédure allégée dont bénéficient les RSC. C'est **l'arrêté du 9 mars 2007 (9-II)** qui en fixe les conditions :

-La nécessité de s'enregistrer auprès de l'AFSSAPS et de payer les taxes subsiste (taxes supprimées par la loi de finances* pour 2009, entrée en vigueur le 1er janvier 2009).

***Article 177 de la loi 2008-1425 du 27 décembre 2008 de finances pour 2009) supprimant la taxe et la taxe additionnelle mentionnées à l'Article L.1123-8 du CSP perçues sur les demandes d'autorisation et/ou d'avis en matière de RBM, RSC et de constitution ou changement de finalité de collection d'échantillons biologiques.**

- Il n'y a plus besoin d'autorisation de l'autorité compétente.
 - La saisine du CPP est toujours exigée avec avis favorable (**L.1121-1-2° CSP**).
 - Un protocole ainsi qu'un document écrit sur l'information et le consentement de la personne se prêtant à la recherche doivent être soumis au CPP.
 - Les soins courants sont à la charge de l'assurance maladie, la recherche doit être financée en sus.
- En outre, la loi précise que les *modalités particulières de surveillance* mises en œuvre dans les RSC ne comportent que des *risques* et des *contraintes négligeables* pour les personnes qui s'y soumettent (**4-II**).

3.2 -Recherche non interventionnelle

Les **recherches non interventionnelles** se définissent comme étant des *recherches pour lesquelles la stratégie médicale n'est pas fixée à l'avance par un protocole et relève de la pratique courante (8-II)*, c'est-à-dire faisant l'objet d'un consensus professionnel, dans le respect de leur indication. C'est en quelque sorte une recherche « opportuniste » profitant d'un effet « d'aubaine » créé par un traitement qui aurait eu lieu en tout état de cause (**24-I**). Cette recherche n'interfère pas sur le traitement. Elle doit porter sur un produit déjà exploité et se conformer à la notice ou à l'autorisation de mise sur le marché. Cela doit correspondre à une utilisation normale du produit ou du dispositif médical.

La définition la plus complète est celle de la **directive 2001 / 20/ CE (6-II)** :

« Essai non interventionnel » : étude dans le cadre duquel le ou les médicaments sont prescrits de la manière habituelle conformément aux conditions fixées dans l'autorisation de mise sur le marché. L'affectation du patient à une stratégie thérapeutique donnée n'est pas fixée à l'avance par un protocole d'essai, elle relève de la pratique courante et la décision de prescrire le médicament est clairement dissociée de celle d'inclure le patient dans l'étude. Aucune procédure supplémentaire de diagnostic ou de surveillance ne doit être appliquée aux patients et des méthodes épidémiologiques sont utilisées pour analyser les données recueillies ».

Ces recherches englobent ainsi les études observationnelles (épidémiologie, études de cohorte) mais aussi les études de pratique courante portant sur les produits de santé **(15-I)**.

3.2.1 -Recherches non interventionnelles effectuées sur des patients

Il ne peut s'agir dans ce cas que d'un suivi de cohorte. Les traitements, investigations, consultations de suivi sont ceux du soin courant. Aucune disposition particulière n'encadre ce type de recherches, même si elles s'appliquent aux médicaments en post-AMM.

Les fichiers spécifiques réalisés à cette occasion doivent être soumis à l'avis du CCTIRS et déclarés à la CNIL (déclaration unitaire). Toute randomisation est explicitement interdite dans ce cadre.

Toute recherche est destinée à être publiée. La plupart des revues internationales exigent en plus l'avis d'un comité d'éthique de la recherche (IRB) que de nombreux CPP refusent de délivrer **(27-I)**.

3.2.2 -Recherches sur prélèvements

C'est aussi une grande nouveauté qu'a apportée la loi de bioéthique. La recherche sur des collections de produits biologiques est maintenant sortie du champ de la loi Huriet et la procédure en est très simplifiée : déclaration de la collection au Ministère de la Recherche, avis du CPP et information ou consentement du patient selon les cas **(Fagniez 2003)**.

A noter que la notion clef est ici celle de changement de finalité : l'immense majorité des prélèvements biologiques est issue du soin ; lorsqu'un fragment de ce prélèvement est détourné pour la recherche, la finalité n'est plus celle du soin, mais celle de la recherche, impliquant alors une procédure spécifique.

Le problème de l'avis éthique nécessaire pour la publication est ici résolu par le passage devant le CPP **(27-I)**.

3.2.3 -Recherches sur données

Ce type de recherche est par définition non interventionnel, puisqu'elle ne comporte aucune interférence avec le soin du malade. Mais, le plus souvent, un fichier de données sera réalisé, imposant l'avis de la CNIL. Comme dans le cas du suivi de cohorte, l'avis d'un « comité d'éthique de la recherche » sera nécessaire dès lors qu'une publication est envisagée **(1-III)**.

4 -Régulation de la recherche portant sur les soins courants

4.1 -La demande d'avis: une procédure et des spécificités

Préalablement au dépôt d'une demande d'avis, l'investigateur obtient un numéro d'enregistrement auprès de l'AFSSAPS (peut se faire sur le site Internet). Le justificatif de ce règlement doit figurer au dossier de demande d'avis adressé au CPP de son choix.

Le CPP renseigne le document prévu à **l'article 3 de l'arrêté du 9 mars 2007 (9-II)**.

Présence d'*éléments démontrant l'utilisation habituelle des stratégies médicales* permettant au CPP de s'assurer que le projet de recherche entre dans le cadre de l'évaluation de soins courants : *références bibliographiques démontrant l'existence d'un consensus professionnel relatif aux stratégies médicales faisant l'objet de la recherche*, descriptif des actes techniques réputés courants, des produits utilisés réputés courants, absence de preuve(s) de supériorité en termes de sécurité et d'efficacité de l'une des stratégies médicales comparées, qualité du protocole, modalités de *recrutement et d'information* des patients.

4.2 -Une catégorie et des difficultés nouvelles pour les CPP...

Nous l'avons mentionné plus haut, aucune distinction n'existait entre les différentes catégories de recherches biomédicales avant 2004 et la recherche portant sur des soins

courants était donc soumise aux mêmes contraintes que les autres recherches. La procédure distincte, allégée sera mise en place pour ces recherches par la loi du 9 août 2004 **(4-II)**. Mais cette loi n'ayant pas été immédiatement suivie d'un décret d'application et d'un arrêté comme le veut le système législatif français, les imprécisions de la loi et le « flou » de la législation qui s'en est suivi ont soulevé de nouvelles difficultés, notamment de qualification de ces recherches.

En pratique, la CNCP admet que le CPP puisse émettre un avis non contraignant, sur la qualification de la recherche, préalablement à sa soumission. Il s'agit d'une démarche volontaire ne donnant pas lieu à rétribution **(1-III)**.

Méthodologie

PARTIE I : Les entretiens semi-directifs

De début **février** à fin **mars 2008**, nous avons réalisé des entretiens semi-directifs (**Annexe 2**) avec **sept** présidents de CPP.

La grille d'entretien a été élaborée à partir de nos observations des pratiques lors des réunions mensuelles.

Nous avons choisi de réaliser des entretiens semi-directifs car ils permettent de recueillir le « ressenti » des personnes interrogées.

Et avons opté pour l'effet de spontanéité en n'envoyant pas de questionnaire préalable qui les préparerait à l'entretien.

Nous avons, au préalable, adressé une demande de participation à notre recherche dans un courrier adressé par mailing aux **11** présidents de CPP de l'Île-de-France. Courrier dans lequel nous exposons le contexte de la recherche et en précisons les objectifs. Nous sollicitons également leur participation à un entretien d'une durée maximum de 45 min. Entretien qui serait enregistré avec autorisation et analysé dans le respect des règles de confidentialité et d'anonymat.

Nous avons souhaité garder une trace écrite de ces entretiens en réalisant une fiche d'entretien par personne.

Seuls deux CPP ont d'emblée repris contact avec nous et nous ont donné leur accord. Nous avons alors effectué plusieurs relances téléphoniques qui ont abouti à l'inclusion de cinq autres CPP. Rendez-vous ont été alors pris pour la réalisation des entretiens.

4 CPP nous ont notifié un refus de participer à l'étude.

Les entretiens ont été analysés à l'aide d'une grille d'analyse élaborée à partir des thèmes repris de l'entretien (**Annexe 3**).

La durée moyenne des entretiens était de 1h (min= 30 min , max= 90 min).

L'entretien se divise en deux parties :

Partie 1 : Caractéristiques des personnes interrogées, évaluation de leur participation au CPP et de leur perception des recherches portant sur les soins courants

Présentation des personnes interrogées, fonctions au sein du CPP, collège représenté, connaissance des définitions réglementaires des « recherches portant sur les soins courants » et des « recherches non interventionnelles », perception de ces définitions par les comités et en particulier les présidents, perception du rôle du CPP vis-à-vis de ce type de recherches.

Partie 2 : Traitement des dossiers de recherches portant sur les soins courants

Nous demandons des précisions sur les pratiques des CPP dans le traitement de ces dossiers spécifiques au moment de la promulgation de la loi de Santé Publique, la date des premières demandes et des premiers avis rendus, le nombre de dossiers reçus, les actions entreprises, l'existence d'une grille interne de qualification pour ces dossiers, les difficultés rencontrées avant la publication du décret d'application et de l'arrêté, le traitement actuel des dossiers : éléments de discussion, pratique de la requalification...

L'avis des présidents par rapport aux notions de consentement, d'intérêt et de risques des RSC, de déclaration des registres, de la possibilité de divergence de points de vue entre CPP sur la qualification d'une même recherche a également fait l'objet de questions précises.

Des données chiffrées relatives au nombre d'avis favorables, défavorables, de requalification ou de rejet des dossiers ainsi que les motivations de ces avis ont également été abordées.

L'entretien se compose de questions fermées, questions à choix, et de questions ouvertes.

Il se termine par une question ouverte invitant les personnes interrogées à faire leurs propres commentaires (« Voulez-vous faire quelques commentaires ? »).

Les résultats chiffrés sont présentés dans le **tableau 1 - Annexe 5**.

Nous avons ensuite procédé à l'analyse de nos résultats par la méthode descriptive en analysant, par thème, les réponses aux questions posées ainsi que leur fréquence, puis en confrontant ces thèmes aux données de la littérature et de la législation.

D'autre part, nous nous sommes rendu compte, lors de l'analyse des entretiens semi-directifs et de l'exploitation des résultats, que souvent les réponses relatives au nombre de dossiers « recherches portant sur des soins courants » étaient approximatives et certaines personnes que nous avons rencontrées nous avaient reproché le fait de ne les avoir pas préalablement informées que des chiffres précis leur seraient demandés, de façon à leur laisser le temps de consulter les dossiers.

Remarque à laquelle nous avons répondu qu'il était prévu, le jour de l'entretien, que nous demandions l'autorisation d'avoir accès à ces dossiers, en leur présence, lors d'un autre rendez-vous.

Ce qui nous a été refusé d'emblée par certains CPP pour des raisons de confidentialité. Et l'anonymisation des dossiers telle que nous l'avons suggérée n'était, pour quelques présidents de CPP, pas une bonne solution du fait que sa réalisation prendrait du temps de travail aux secrétaires.

Notons qu'un président de CPP nous a proposé de lui-même de mettre ces dossiers à notre disposition avant même que nous le lui propositions.

Nous avons alors décidé de procéder d'une autre manière en suggérant à ces personnes de les recontacter par mail de façon à leur laisser le temps de consulter eux-mêmes les dossiers et de nous communiquer les données chiffrées. Ce qui fût accepté.

C'est ainsi que dans la phase finale de notre travail, nous avons repris contact avec les différents CPP participants en vue d'obtenir les informations les plus récentes et les plus précises possible.

Dans le mailing adressé aux présidents et secrétaires des CPP qui nous ont reçus, nous demandions concernant les demandes d'examen de recherches portant sur des soins courants les précisions suivantes :

- Le nombre total de demandes d'avis reçues au **21 avril 2008**.
- Le nombre d'avis favorables rendus.
- Le nombre d'avis défavorables rendus ainsi que les motifs justifiant ces avis.
- Le nombre d'avis de requalification de dossiers ainsi que les motifs justifiant ces avis.

(Tableaux 1 à 7 – Annexe 5).

PARTIE II -Description détaillée des pratiques d'un CPP : **le CPP Île-de-France II**

1- Le CPP en pratique : les réunions mensuelles

Premier contact avec le CPP lors de la réunion mensuelle du 14 janvier 2008 et présentation aux membres. L'accord de tous les participants nous a été donné pour assister au huis clos dans le respect des règles de confidentialité.

Nous nous sommes intéressés aux échanges entre intervenants lors du traitement des dossiers de recherches soumis et aux critères évoqués et points soulevés pour la qualification des recherches portant sur les soins courants (observation non participative).

De la demande d'avis à la communication des décisions après traitement des dossiers, il est important de noter que le travail du CPP ne se résume pas à ses réunions mensuelles; un travail considérable est réalisé en amont de chaque réunion : étude complète des dossiers par les deux rapporteurs, exploitation des données fournies par le promoteur, détail de la méthodologie. Les membres juristes du 2^{ème} collège vérifient que la recherche soumise au CPP entre bien dans le champ de la loi dans lequel elle est inscrite par le promoteur.

Dans le cas des recherches portant sur les soins courants, les membres du CPP doivent en outre vérifier si la recherche qui leur est soumise est bien inscrite dans la pratique courante en vérifiant si elle appartient aux pratiques reconnues par les professionnels de la discipline, ce qui n'est pas toujours simple. Nous y reviendrons.

Une attention particulière est portée à la lecture du document d'information et c'est souvent le point auquel il est demandé à l'investigateur d'apporter des modifications.

Le président du CPP statue au final par décision collective en rendant un avis favorable ou défavorable, un avis de requalification ou de rejet du dossier (ou encore hors du champ de la loi ; situation moins fréquente).

Il est fréquemment demandé à l'investigateur de dissocier impérativement le formulaire de consentement de la notice d'information.

Un avis favorable est accordé lorsque le projet de recherche présenté remplit toutes les conditions requises aussi bien sur le plan administratif (par définition puisqu'il a été examiné), que sur les plans scientifique et éthique.

Les avis du CPP étant décisionnels depuis la loi de 2004, ils doivent donc être obligatoirement favorables pour que la recherche puisse être continuée.

Un avis défavorable peut être rendu si la pertinence scientifique de la recherche, le protocole ou la rigueur de la méthodologie sont remises en question voire problématiques. Des critères éthiques (protection et sécurité de la personne) peuvent également justifier cet avis.

Il y a requalification du projet lorsque le contenu de la recherche n'entre pas dans le cadre de la loi dans lequel le demandeur a voulu l'inscrire.

Une enquête rétrospective des dossiers de recherche du CPP IDF II fait l'objet de la 2ème partie de la section *Méthodologie*.

- Examen des dossiers de recherches portant sur les soins courants et des recherches avec constitution de bibliothèques :

En raison des difficultés rencontrées sur les dossiers « recherches portant sur des soins courants », leur qualification est au préalable déterminée à travers une discussion entre les membres en réunion.

Une dizaine de dossiers sont examinés, en moyenne, à chaque réunion.

-Les autres demandes d'avis :

En fin de séance plénière sont examinés les dossiers de demandes d'avis ne relevant pas des missions du CPP et ne nécessitant donc pas l'avis de ce dernier tels que les dossiers portant sur les recherches non interventionnelles et qui lui sont souvent soumis par

méconnaissance du cadre juridique. Il peut s'agir d'études observationnelles telles que les études épidémiologiques ou d'une simple déclaration à la CNIL d'une collection d'échantillons biologiques (CEB). Sont également introduites des demandes de changement de finalité sur des échantillons conservés dans le cadre d'une collection (biothèque). Les demandes d'avis en vue d'une publication internationale sont également en forte hausse.

2- L'étude rétrospective des dossiers de recherche portant sur des soins courants

Nous avons procédé à une analyse rétrospective des dossiers « recherches portant sur les soins courants » sur la période allant de **mars 2005 à mai 2008**.

Notre attention s'est portée sur :

- Le nombre total de demandes d'avis sur des recherches portant sur des soins courants soumises au CPP IDF II.
- Le nombre d'avis favorables rendus.
- Le nombre d'avis défavorables rendus et les motifs de ces avis.
- Le nombre d'avis de requalification et les motifs de ces avis.
- Le nombre de demandes d'examen classées hors du champ de la loi.
- Les types de difficultés rencontrées lors de l'examen de ces dossiers et les actions entreprises par le CPP pour les « solutionner ».
- Le nombre d'échanges CPP/ Investigateur entrepris lors du traitement des dossiers pour faire progresser ces recherches.
- Les dates de réception de ces demandes.

D'autre part, nous avons étudié les dossiers RSC présentés puis requalifiés par le CPP IDF II après examen, et avons relancé les investigateurs par mail de façon à savoir ce qu'il était advenu de leur projet et si, à la lumière des échanges effectués avec le CPP, ils y soumettaient toujours leur recherche sous la nouvelle qualification émise par le CPP ou s'ils abandonnaient leur projet. Nous y reviendrons lors de l'analyse des résultats.

Résultats et discussion

1- Résultats

1.1- LES ENTRETIENS SEMI-DIRECTIFS

1.1.1-Analyse globale des résultats

I-Caractéristiques des participants à la recherche et description de leur perception des soins courants

·Fonctions occupées au sein du CPP :

- Nous avons interrogé **6** présidents de CPP et **1** vice-président.
- Le collège scientifique (collège 1) est majoritairement représenté : **6** membres interrogés sont issus du corps médical.

·Situation professionnelle:

- Un psychologue et psychanalyste (non médecin).
- Un professeur de médecine légale et de droit de la santé, de santé publique et d'éthique médicale.
- Un professeur de thérapeutique et rhumatologue.
- Un professeur de médecine interne.
- Un chirurgien viscéral.
- Un médecin, biostatisticien et méthodologiste.
- Un praticien hospitalier.

·Participation passée à un CCPPRB :

- Tous les membres interrogés ont une expérience au sein de CCPPRB et la moyenne de leur ancienneté est de **12 ans**.

Tous ont auparavant été membres scientifiques et experts permanents.

·Le contexte de prise de fonctions au sein d'un comité de protection des personnes est variable :

- 4 des membres interrogés ont pris leurs fonctions de présidents par cooptation : sollicités par le président sortant partant en retraite pour leurs compétences dans le domaine de la réflexion éthique et de l'éthique de la recherche.
- 2 en faisant acte de candidature suite à un appel d'offres émis par l'hôpital ou par des unités de recherche partenaires telles que l'INSERM.
- 1 par tirage au sort suite à candidature spontanée.

·Raisons ayant amené à participer à un CPP :

-Les profils et parcours professionnels sont assez semblables, et les motivations quasiment identiques, bien que les termes employés par les membres interrogés soient quelque peu différents : « *Le président sortant m'a jugé compétent dans le domaine de l'éthique de la recherche* », « *J'étais impliqué dans l'éthique de la recherche et l'éthique biomédicale* », « *J'étais intéressé par le travail de réflexion vis-à-vis des dossiers de recherche* ».

Ces personnes ont été, en amont de leur participation à ces instances de régulation de la recherche biomédicale que sont les CPP, intéressées de près voire complètement investies dans la réflexion éthique et l'éthique de la recherche.

- Aucun** des membres interrogés n'y est venu par le fait du hasard.
- 2 d'entre eux étaient impliqués dans le domaine de l'éthique de la recherche et auteurs de publications dans ce domaine avant de prendre part à un comité de protection des personnes.
- 4 ayant accepté de participer à la demande du président sortant jugeant la personne compétente dans le domaine de l'éthique de la recherche.
- 1 membre déclarant y être venu en raison de son intérêt pour le travail de réflexion vis-à-vis des dossiers de recherche.

·Corpus de connaissance des définitions données par la loi : définition des « soins courants » et des « recherches non interventionnelles » :

Aux deux définitions :

- Aucun** membre de CPP n'a donné de définition complète correspondant précisément aux énoncés des textes officiels : les définitions étaient partiellement conformes aux textes, soulignant simplement un ou deux éléments de la loi ou du décret.

-1 membre de CPP se dit incapable de donner ces définitions.

-5 membres de CPP ont donné des définitions partiellement conformes aux énoncés de la loi et du décret en soulignant un ou deux éléments de chacune des deux définitions.

-1 membre de CPP dit connaître ces définitions sans pour autant les donner.

·Perception de ces définitions par les membres des CPP :

-3 des membres interrogés trouvent ces définitions *simples* et *claires* dans leur rédaction dans les énoncés des textes, et disent les avoir mieux assimilées depuis la parution des décrets et de l'arrêté: les doutes et incertitudes qu'ils avaient eus juste après la promulgation de la loi ont été levés avec la parution de ces textes.

-4 membres disent avoir un *problème de compréhension* qui persiste malgré la parution du décret d'application et de l'arrêté.

Ce problème de compréhension est décrit de cinq façons :

·Définition trop *imprécise (floue, vague et ambiguë)* pour **2** membres.

·Définition trop *stricte, rigide et limitative* pour **1** membre.

·*Différence notable entre termes* de la loi et du décret pour **1** membre.

·Définition *suscitant différentes lectures* pour **1** membre.

·Définition *incomplète (partielle)* pour **1** autre membre.

-Les **4** membres se disant « mal à l'aise » avec ces définitions trouvent que ces dernières ont beaucoup évolué au fur et à mesure de la parution des dispositions réglementaires d'une part et amené d'autre part des investigateurs institutionnels (notamment l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris citée à **4** reprises) à formuler leur propre définition (sorte de grille interne de critères de définition), ce qui a été d'une grande utilité pour simplifier l'examen de ce type de recherches pour **2** d'entre eux.

-1 membre dit avoir lu les textes à maintes reprises et que ces relectures ont suscité chez lui des questionnements et des interprétations sous des angles différents.

Perception du rôle du CPP dans les recherches portant sur les soins courants :

-1 membre interrogé pense que le CPP doit rendre des avis sur ces recherches en vérifiant leur conformité à la loi en vigueur et en prêtant une attention particulière à l'information et au consentement du patient.

-2 membres pensent que ce rôle est strictement identique à celui dans les recherches biomédicales : vérifier et valider la rigueur scientifique de la recherche ainsi que l'aspect éthique.

-2 membres pensent que ce rôle est semblable à celui dans les recherches biomédicales à une différence près : le champ de l'étude. Il faut à la fois valider le caractère scientifique et l'aspect « habituel » et « courant » du soin sur lequel porte la recherche. Ce qui, précisent-ils , n'est pas aisé du fait que le CPP n'est pas toujours en possession de tous les éléments nécessaires à cette vérification.

-1 autre membre interrogé pense que toutes les recherches, voire même les pratiques professionnelles, lorsqu'elles posent problème, devraient faire l'objet d'un avis du CPP. Y compris les études qui ne sont pas des recherches à proprement parler mais dont l'avis d'un CPP serait souhaitable.

-1 président de CPP pense qu'il faut distinguer le soin de la recherche pour faciliter la mission du CPP.

Il qualifie cette catégorie de « faible » arguant du fait qu'elle emprunte à la fois des dispositions législatives règlementaires relevant du soin et de la recherche, et que la frontière entre les deux n'étant pas nette, cela explique un certain nombre de difficultés, notamment de qualification, auxquelles sont confrontés les CPP.

Il admet que si le CPP s'intéresse à la recherche, dans la pratique, il y a toujours de la recherche dans le soin et du soin dans la recherche et souligne la nécessité d'une délimitation d'une frontière la plus nette possible entre le soin et la recherche dans la construction de toute catégorie de recherche.

II-Évaluation du traitement des dossiers « soins courants » par les CPP

·Date de la première demande d'examen de recherche portant sur des soins courants :

-5 CPP ont reçu les premières demandes d'avis sur ces recherches avant la parution du décret : le premier en **mars 2005**, l'autre en **septembre** de la même année.

Les **3** autres CPP les ont reçues en **janvier, février et mars 2006**, soit à la courte période précédant la parution du décret le **26 avril 2006**.

-2 CPP en ont reçu en **mars** et **mai 2007** respectivement. A ces dates, tous les textes réglementaires (loi, décret et arrêté) étaient parus.

Notons que la date de soumission des premiers dossiers est variable selon les CPP (**2 en 2005, 3 en 2006** et **2 en 2007**). Le décalage entre deux CPP pouvant aller jusqu'à 26 mois (entre mars 2005 et mai 2007).

·Acceptation (recevabilité) de ces demandes :

- 5 CPP ont accepté ces demandes avant le décret.

·Examen des dossiers et rendu d'avis :

-4 CPP ont rendu avis avant le décret en se référant au seul texte de loi (loi du **9 août 2004**). Ils justifient cela par les délais trop longs entre les textes réglementaires et par l'accumulation des dossiers de recherche. Les avis et les requalifications avaient pour objectif de ne pas retarder des recherches.

-Dont **1** membre a estimé que la loi était assez claire et permettait de qualifier les dossiers soumis, puisque cette catégorie de recherche existait.

-**1** CPP a, au contraire, attendu le décret du **26 avril 2006** estimant que la loi n'était pas applicable en l'état et qu'il n'y avait par conséquent aucune raison de se « *mettre hors la loi* » en rendant un quelconque avis. Ces CPP ont opté pour la mise en attente des dossiers.

-**1** CPP ne rend avis que depuis l'arrêté du **9 mars 2007** car les premières demandes lui sont parvenues à cette période.

-Les 2 CPP qui ont commencé à recevoir les projets RSC en mars et mai 2007 ont immédiatement commencé à rendre avis, dès lors que tous les textes règlementaires relatifs à cette catégorie de recherche existaient.

Au total :

Sur les 5 CPP qui ont reçu des demandes d'examen de dossiers RSC avant la parution du décret, **tous** les ont acceptés, mais seuls **4** ont accepté de les examiner avant le décret et ont rendu des avis.

1 CPP auprès duquel des demandes d'examen de recherches évaluant des soins courants avaient été faites n'a pas reçu les dossiers en raison de leur blocage à la DRC. La mise en attente de ces dossiers n'a donc pas été un choix délibéré mais lui a été imposée par la DRC.

·Définition d'une grille interne de critères de qualification « recherches portant sur des soins courants » :

-**1** seul CPP a procédé à la définition de critères internes de qualification « soins courants » mais de manière informelle. Ils portaient sur l'interprétation de la loi et la manière dont elle pouvait être mise en pratique.

Cette grille était en accord avec les décrets parus depuis : champ de l'étude, expérience de l'équipe de recherche et consensus sur le soin envisagé.

-Les **6** autres CPP n'ont pas défini de grille interne spécifique à ces recherches.

-Pour **1** CPP, pas de grille précise « *...les critères repris étaient ceux de la loi...* » mais c'est la même personne qui s'occupait des dossiers RSC selon deux critères prédéfinis : l'absence de risque supplémentaire par rapport au un soin courant pour la pathologie étudiée ainsi que l'absence de déplacement et d'examen supplémentaires pour le patient.

-**1** membre de CPP affirme n'avoir jamais recours à une grille de critères internes: « *c'est à la loi et au décret de formuler ces critères...* ». Il pense en outre que le CPP n'a pas vocation à anticiper sur les textes règlementaires.

-Pour **1** autre CPP la prise de décision collégiale justifie l'absence de grille interne.

-**2** CPP justifient l'absence de grille par le nombre trop réduit de demandes de RSC, l'étude des dossiers se faisant au cas par cas.

-**1** membre de CPP affirme s'être servi du consensus des différentes réunions entre CPP de l'Île-de-France lors desquelles les textes règlementaires ont été débattus. Les intervenants

ayant apporté leurs premiers dossiers. Mais il fait part de son sentiment à ce moment-là déjà que l'interprétation ne serait pas la même dans tous les CPP.

Pratiques des CPP par rapport aux projets de recherches proposés « soins courants » avant parution du décret relatif aux recherches portant sur des soins courants :

Mise en attente des projets :

-1 CPP sur sept a opté pour la mise en attente des dossiers en l'absence des textes réglementaires. Ce CPP a en outre informé les investigateurs concernés que le décret paraîtrait incessamment sous peu. Il finira par rendre 1 avis sur une recherche en attente depuis plusieurs mois.

-1 CPP a opté pour la mise en attente des dossiers mais en n'y touchant point tant que le décret n'était pas paru. Il justifie son action par le système législatif français qui veut qu'une loi ne soit applicable qu'une fois paru son décret d'application et qu'il n'y avait donc aucune raison de se « *mettre hors la loi* » en rendant un quelconque avis. Pour ce CPP, pas de répercussion sur la régulation de la recherche biomédicale.

Attribution d'avis et requalification :

-1 CPP a tout de même attribué 3 avis après les avoir mis en attente près d'un an, bien que n'ayant pas pris connaissance de l'arrêté. En effet, il a jugé cela nécessaire après avoir entrepris plusieurs démarches auprès du Ministère de la Santé et de l'AFSSAPS, et pour ne pas empiéter sur le déroulement de ces recherches qui présentaient toutes les caractéristiques de recherches sur des soins courants et sans aucun risque pour les patients.

Il a également eu recours à la requalification en recherche biomédicale de dossiers présentant pourtant tous les éléments d'une recherche portant sur l'évaluation d'un soin courant. Il justifie cette démarche par la même volonté de ne pas entraver les projets de recherche.

-1 autre membre de CPP a estimé que la loi, une fois promulguée, suffisait à rendre avis. Ce CPP réfute l'idée même de requalifier un projet dans le simple but de le « faire passer » alors qu'il entrait bien dans la catégorie des RSC. Son président déclare avoir traité toutes les demandes sans exception et avoir rendu avis.

Rejet des projets :

-**Aucun** CPP n'a rejeté de projets de RSC en l'absence du décret d'application de la loi et de l'arrêté.

-**1** président de CPP déclare n'avoir pas reçu directement les dossiers avant parution du décret car bloqués à la DRC (bien que les membres de ce CPP aient eu connaissance de demandes d'avis sur des RSC en attente de la publication des textes). Par conséquent, ce CPP n'a pas eu à gérer de dossiers RSC pendant la période de transition entre la promulgation de la loi et la publication du décret mais deux projets de recherche ont été sérieusement retardés pour cette raison.

-**1** autre président déclare avoir traité ces dossiers de façon variable en ayant eu recours à la fois à la mise en attente, à la requalification et à l'attribution d'avis.

-**1** seul président de CPP affirme n'avoir pas rencontré de difficultés particulières quant à l'examen de ces dossiers tout en signalant sa participation à la rédaction des décrets.

-Les **6** autres ont eu des difficultés de qualification de ces recherches.

Concernant la requalification :

·**17** projets de recherche portant sur des soins courants ont fait l'objet d'une requalification (**Tableau 1**).

-**5** membres interrogés affirment y avoir eu recours.

Motifs invoqués :

-S'il s'avère qu'il s'agit d'une véritable recherche biomédicale et non de soins courants pour **1** membre.

-En raison des lacunes de la législation (entre 2004 et 2007) avant parution des décrets sur les « RSC » car n'ayant pas de catégorie juridique précise. L'absence d'éléments permettant de définir clairement une recherche portant sur un soin courant ont contraint **2** comités à requalifier ces recherches en RBM afin de les examiner.

-**1** membre affirme avoir requalifié une recherche dans laquelle il était envisagé de constituer une collection d'échantillons biologiques, et une autre dans laquelle la constitution d'une collection était la seule démarche nécessitant une autorisation, la loi rendant obligatoire la

déclaration de la collection auprès de la CNIL et la finalité devant y être précisée, y compris en cas de changement de finalité.

-Pour 2 membres interrogés, l'incompréhension de la législation peut être à l'origine de la pratique de la requalification, les chercheurs eux-mêmes ne sachant pas si leur recherche entre dans la catégorie RSC. Cette situation persistante soulevant des difficultés de qualification de cette catégorie de recherche.

-2 CPP n'ont pas eu recours à la requalification. Ils justifient cela par l'exclusion des médicaments des recherches portant sur les soins courants (1 membre) et la clarté du cadre réglementaire (1 membre).

Concernant les avis défavorables :

-3 présidents de CPP affirment avoir, auparavant, rendu avis défavorable sur une recherche portant sur un soin courant.

-1 membre interrogé déclare avoir auparavant rendu un avis défavorable sur une recherche dont le champ ne correspondait pas à un soin de pratique courante tel que défini par la législation et dont la pertinence scientifique était faible et l'intérêt thérapeutique pour le patient incertain.

-1 autre membre affirme avoir rendu avis défavorable sur une recherche présentant tous les éléments d'une véritable recherche biomédicale derrière l'appellation de RSC.

-1 membre affirme qu'une information/consentement posant problème et une balance bénéfique/risque désavantageuse ont été à l'origine d'avis défavorables.

-4 membres affirment n'avoir jamais émis d'avis défavorable sur une recherche portant sur un soin courant.

-Pour 2 d'entre eux les échanges effectués avec les chercheurs font que le CPP fait progresser les dossiers en demandant les modifications nécessaires (note d'information le plus souvent).

-1 CPP a dû renvoyer 2 dossiers RSC vers un comité d'éthique hospitalier car jugés hors du champ de la loi.

-Pour 1 CPP la situation ne s'est pas présentée au regard du nombre très réduit de demandes d'examen soumises.

Modalités de traitement des dossiers de « recherches portant sur des soins courants »

(procédure actuelle) :

-Est identique à celui des autres recherches biomédicales dans 2 CPP : strictement identique dans le premier, identique dans la procédure d'expertise mais l'attention est portée sur le champ de l'étude et la protection des personnes dans le second.

-Est différent dans 5 CPP, la différence portant sur les aspects suivants :

-Dans 1 CPP ne sont pris en compte que l'information du patient et éventuellement son consentement selon la situation mais le protocole est lu par 2 rapporteurs comme pour une RBM.

-2 présidents de CPP pensent que le raisonnement demandé aux CPP sur les RSC est différent, le CPP devant répondre à 4 questions :

la qualification de la recherche (si soin de pratique courante et habituelle), s'assurer que les contraintes et risques liés à la recherche sont négligeables ainsi que les modalités particulières de surveillance et l'information du patient.

-Dans 2 CPP l'expertise est simplifiée mais l'analyse est identique à celle d'une recherche biomédicale classique : prise en compte des aspects scientifiques et éthiques bien que le dispositif réglementaire soit moins lourd que pour une RBM. La lecture du document d'information et la déclaration à la CNIL sont, pour ces deux comités, obligatoires.

Éléments indispensables intervenant dans la discussion des dossiers portant sur des soins courants :

-Le champ de la recherche et son adéquation avec la loi ainsi que la sécurité du patient, les risques encourus et l'absence d'explorations « supplémentaires » ont été cités à 4 reprises.

-L'information donnée au patient et son consentement, la pertinence de la recherche, sa cohérence et la méthodologie utilisée ainsi que la compétence des chercheurs dans la discipline de l'étude ont fait l'objet de 2 réponses.

-Le respect de l'éthique de la recherche a été cité 1 seule fois.

-1 président précise que le protocole de la recherche n'est jamais discuté sauf s'il existe des incertitudes quant à sa qualification en RSC. En revanche, la preuve qu'il s'agit bien d'une recherche portant sur un soin courant doit être apportée par le demandeur.

Exposition des participants aux recherches portant sur les soins courants à un risque spécifique :

- 3 membres interrogés pensent que le patient s'expose à un risque en participant à une recherche portant sur un soin courant.
- Parmi eux, 2 pensent que dans toute recherche le risque, même minime, existe et le CPP doit évaluer le degré de ce risque qui peut être d'ordre scientifique ou éthique. Par ailleurs, ces deux présidents affirment que le moindre risque estimé donnerait lieu, systématiquement, à un avis défavorable.
- 1 autre membre pense qu'il existe un léger risque pour les patients dans le traitement des données personnelles et dans les modalités particulières de surveillance.
- 4 présidents de CPP pensent que les risques sont moindres, preuve en est qu'il n'est pas demandé de consentement éclairé dûment signé par le patient.
- Pour 2 d'entre eux le risque pour ce type de recherches est insignifiant mais le CPP a pour rôle de le vérifier, sauf s'il s'agit d'un soin courant dont il a été démontré l'absence de consensus admis par la communauté scientifique de la discipline ou si l'équipe a des pratiques dangereuses pour 1 autre membre. Car les risques encourus sont inhérents au soin qui est de toute manière inévitable et non à la recherche selon 1 autre président de CPP.

Possibilité que deux CPP aient un point de vue contraire sur la qualification d'une même recherche :

- Tous les membres interrogés pensent que les points de vue des comités sur la qualification d'une RSC peuvent diverger pour diverses raisons :
- En raison de l'interprétation des textes réglementaires qui peut être différente d'un CPP à l'autre pouvant conduire forcément à une analyse différente des dossiers de recherche soumis pour 2 d'entre eux.
- A l'époque du « flou juridique » entre la promulgation de la loi et la parution du décret puis de l'arrêté pour 2 autres.
- En raison des fonctionnements très variables des CPP et de leur indépendance pour 1 autre membre.

-En revanche, alors qu'1 pense que cela n'est pas spécifique aux soins courants, 1 autre président pense qu'à l'inverse cette question se pose davantage pour une RSC du fait de l'existence d'une information mais pas de consentement signé.

·Perception de l'absence de formulaire de consentement à faire signer par le patient pour les recherches portant sur des soins courants :

-Pour 3 membres de CPP l'absence de formulaire semble appropriée estimant que la procédure pour les recherches portant sur des soins de pratique courante doit être allégée, l'information de la personne se prêtant à la recherche étant amplement suffisante.

Ils étayent leur point de vue par l'absence d'investigations poussées qui pourraient faire encourir des risques élevés au patient. En outre, le même soin aurait été prodigué au patient dans le cadre d'un traitement.

- 4 personnes interrogées trouvent « *illogique* » et « *incompréhensible* » d'envisager une quelconque recherche sur l'Homme sans en avoir obtenu le consentement libre et éclairé.

-Pour ces autres membres cette question illustre bien le flou qu'a introduit cette catégorie de recherche à l'interface du soin et de la recherche et pour laquelle le risque existe de perturber le patient qui bien que ne signant rien sait qu'il encourt tout de même un risque, aussi minime soit-il, en participant à la recherche. 3 personnes se situent dans cette catégorie.

-Dont 1 membre nuance cette question en rappelant que la loi actuelle autorise la signature d'un consentement si des examens supplémentaires sont effectués sur le patient.

·Intérêt des recherches sur les soins courants :

-**Toutes** les personnes interrogées voient un intérêt certain aux RSC.

-Majoritairement (4/7), elles y voient un intérêt dans l'évaluation des pratiques professionnelles, une espèce d'audit qui permet de voir ce qu'il en est des pratiques des autres confrères, remettant ainsi en cause des pratiques médicales considérées, parfois à tort, comme courantes et habituelles simplement parce que pratiquées de longue date (assurance qualité citée 1 fois).

-Elles y voient également un intérêt dans l'allègement de la procédure d'examen des dossiers et dans la suppression de la frontière ambiguë distinguant soin et recherche (2/7). Les progrès

de la recherche clinique et de la médecine par la comparaison de stratégies thérapeutiques sont également mentionnés (item cité à 3 reprises).

-2 présidents de CPP pensent qu'il serait intéressant d'inclure les médicaments dans cette catégorie.

-**Tous** pensent que le patient est le premier bénéficiaire de ces recherches, puis vient le médecin par le progrès des connaissances médicales et les publications, en plus du bénéfice personnel (prestige et plan de carrière) pour 4 d'entre eux. Enfin la recherche et la science dans leur globalité sont citées à 3 reprises.

Risques encourus :

-Majoritairement (4/7), les interviewés pensent que le patient n'encourt aucun risque, cette question ne se posant pas du fait de la définition même des RSC.

-Une nuance est apportée par 1 membre de la catégorie sus-citée qui pense que le risque existe même s'il est moindre que pour une recherche biomédicale dite classique.

-Ce risque encouru par le patient est, selon 2 présidents de CPP, variable et dépend de l'innocuité du soin courant sur lequel porte la recherche.

-1 membre y voit un risque de contentieux en matière d'assurance en raison de l'absence d'assurance de l'investigateur et contre lequel le patient peut se retourner en cas d'« évènement indésirable » dans le cas où l'assurance du soin se désisterait.

-1 autre y voit un risque pour la catégorie elle-même : risque de pervertir le système en faisant valider un soin courant plutôt qu'un autre avec une faible rigueur d'évaluation, ce qui en fait une « catégorie faible ».

-L'autre risque soulevé par 1 président porte sur la question du consentement : que le médecin soit contraint par la recherche de prodiguer au patient un soin qu'il n'aurait pas mis en place dans le strict cadre du soin et ce sans recueillir son consentement, ce qui pourrait amoindrir sa protection.

-Ces risques sont encourus par les patients pour 3 personnes interrogées, par l'investigateur pour 1 d'entre elles, et enfin par le CPP qui pourrait faire erreur sur la qualification même de la recherche pour 1 autre membre de CPP.

·Rappel systématique sur les avis favorables des obligations légales en termes de déclaration des registres relatifs aux fichiers de données individuelles constitués pour la recherche (CNIL, CCTIRS) :

-La déclaration à la CNIL fait l'objet d'un rappel systématique dans 5 comités.

-Alors qu'il est rappelé systématiquement dans 3 CPP, 2 le font seulement si dans la recherche il est fait mention d'une collection d'échantillons biologiques.

-1 comité ne délivre l'avis favorable que si la déclaration à la CNIL est mentionnée dans le dossier soumis. Il ne rappelle donc pas cette obligation sur l'avis favorable délivré. Ayant répondu à la question par l'affirmative, nous l'avons classé dans la première catégorie.

-Le CCTIRS n'est jamais rappelé dans **aucun** des CPP participants.

-2 comités ne rappellent cette obligation que pour les RBM estimant qu'elle n'est pas obligatoire pour les RSC.

·Rôle des CPP dans les recherches observationnelles :

-**Tous** les membres interrogés pensent que le CPP n'a légalement aucun rôle dans ce type de recherche ; ils l'estiment incompétent, c'est hors du champ de la loi.

-Lorsque des demandes d'examen de ce type de recherche leur sont soumises, les actions des comités sont très différentes :

-Si 1 comité rejette ou ignore ces demandes, 1 autre les réoriente vers les comités d'éthique hospitaliers. 1 autre encore rend avis sur des publications internationales. Il le fait dans une optique « d'aide » aux chercheurs.

-Enfin, 4 d'entre eux déplorent ce fait et pensent que le CPP devrait, légalement, pouvoir jouer ce rôle au regard du nombre croissant de demandes d'avis sur ce type de recherches, voire même s'ouvrir davantage en rendant avis sur toutes les recherches pour une meilleure régulation de la recherche biomédicale, ceci à la condition indispensable d'assouplir les modalités administratives attenantes aux demandes d'examen.

1.2- L'ETUDE RETROSPECTIVE DES DOSSIERS DE RECHERCHE PORTANT SUR LES SOINS COURANTS MENEES AU CPP IDF II

1.2.1- Résultats globaux

Le CPP a reçu, au **26 mai 2008**, **25** projets de recherches portant sur des soins courants (**Tableau A**).

-**12** projets ont recueilli un avis favorable et **11** ont fait l'objet d'une requalification.

-**Aucun** avis défavorable n'a été rendu.

-**2** projets ont été classés hors du champ de la loi :

-Le premier relevant de pratique systémique non invasive n'impliquant aucun risque particulier pour le patient.

-Le second étant une étude purement observationnelle.

Ils ont été réorientés vers des comités d'éthique hospitaliers.

De cette étude, il ressort qu'à l'image des autres CPP participant à cette recherche, le CPP IDF II est confronté à des difficultés d'interprétation de la notion de « soins courants ». Nous y reviendrons dans la discussion des résultats.

Les investigateurs eux-mêmes ont parfois des difficultés à qualifier leurs recherches.

Assez fréquemment, ils demandent au CPP de qualifier leur recherche avant même de déposer le dossier. Cette pratique nous a été rapportée par **3** autres CPP de l'Île-de-France.

AVIS FAVORABLES	AVIS DEFAVORABLES	REQUALIFICATIONS	EN ATTENTE	HORS-CHAMP
12	0	11	0	2
TOTAL		25		

TABLEAU A : QUALIFICATIONS DES DOSSIERS RECUS SUR LA PERIODE

ALLANT DU 1/3/2005 AU 26/5/2008

-REPARTITION DES AVIS- CPP IDF II-

1.2.2- La requalification

L'étude des dossiers montre que les motifs justifiant les avis de requalification relèvent principalement de critères scientifiques, le protocole présenté relevant d'une recherche biomédicale « classique » (9 dossiers sur 11). En second lieu, viennent les constitutions de collections d'échantillons biologiques (1/11) et les études observationnelles (1/11). Le rappel de l'obligation de déclaration des collections et fichiers à la CNIL est systématique (Tableau B).

NUMERO DOSSIER	DATE SOUMISSION	DATE EXAMEN	DECISION CPP ET ETAT ACTUEL DU DOSSIER
1	12/2006	NON EXAMINE	RBM /ABANDON PROJET RECHERCHE
2	05/2007	05/2007	RBM /DOSSIER A COMPLETER
3	12/2007	NON EXAMINE	RBM /ABANDON PROJET RECHERCHE
4	01/2008	02/2008	REQUALIFICATION EN RBM
5	02/2007	02/2007	REQUALIFICATION EN RBM + CNIL
6	03/2008	NON EXAMINE	ETUDE OBSERVATIONNELLE
7	03/2008	04/2008	RBM /DOSSIER A COMPLETER
8	02/2008	02/2008	DOSSIER INCOMPLET /COLLECTION
9	01/2008	01/2008	RBM /DOSSIER A COMPLETER
10	11/2007	01/2008	REQUALIFICATION EN RBM+CNIL
11	06/2007	01/2008	REQUALIFICATION EN RBM + CNIL

**TABLEAU B : MOTIVATIONS DES AVIS DE REQUALIFICATION
PAR LE CPP IDF II**

Sur les 11 projets de recherche ayant reçu un avis de requalification par le CPP IDF II, nous en avons sélectionné 6, en concertation avec le secrétariat du CPP, pour une relance des dossiers présentant les critères d'un réexamen rapide (exhaustivité des pièces). Nous n'avons pas relancé les projets de recherche trop anciens qui, visiblement, ont été abandonnés par les investigateurs (Tableau C).

Sur les 6 relances, seuls 2 investigateurs nous ont répondu nous faisant part de leur découragement face aux difficultés administratives qu'ils rencontraient dans leurs démarches. 1 seul nous a fait part de son intention de soumettre à nouveau sa recherche sous la nouvelle qualification rendue par le CPP, le second ne l'envisageant pas.

NUMERO DE DOSSIER	DATE DE LA RELANCE
1	NON RELANCE
2	NON RELANCE
3	NON RELANCE
4	25/04/08
5	25/04/08
6	NON RELANCE
7	25/04/08
8	NON RELANCE
9	25/04/08
10	25/04/08
11	25/04/08

TABLEAU C : RELANCE DES PROJETS DE RECHERCHE PORTANT SUR DES SOINS COURANTS REQUALIFIES-CPP IDF II-

1.2.3- Récapitulatif des avis rendus par les CPP participant à la recherche

Au total : (Tableau D)

- Nombre total de projets qualifiés « soins courants » reçus au **21 avril 2008** par l'échantillon de 7 CPP participant à la recherche : **54**
- Nombre d'avis favorables rendus à ce jour : **33**
- Nombre d'avis défavorables rendus à ce jour : **2**
- Nombre de projets de recherche ayant fait l'objet d'une requalification : **17**

-Nous avons pu constater que le nombre d'avis de requalification était assez important (**17/54**) soit **un tiers** des demandes (**31.48 %**). La requalification a donc été l'action la plus souvent entreprise lorsqu'un avis favorable à la recherche n'était pas possible.

-Le nombre d'avis défavorables était de **2** sur **54** projets déposés soit **3,7%** des demandes d'examen. **1** seul CPP a rendu ces deux avis. Nous y reviendrons dans la discussion des résultats.

	CPP1	CPP2	CPP3	CPP4	CPP5	CPP6	CPP7	TOTAL
NT RSC	25	6	4	4	4	4	7	54
AF	12	6	4	2	1	2	6	33
AD	0	0	0	0	2	0	0	2
R	11	0	0	2	1	2	1	17

TABLEAU D : TABLEAU RECAPITULATIF DES AVIS RENDUS PAR LES 7 CPP PARTICIPANT A L'ETUDE

NT RSC : Nombre total de dossiers de recherche portant sur des soins courants reçus

AF : Nombre d'avis favorables

AD : Nombre d'avis défavorables

R : Nombre d'avis de requalification

1.2.4- Des pistes pour la discussion...

Les avis rendus par les comités s'inscrivent dans une ligne de promotion de la recherche :

Les résultats montrent que **33 avis favorables** ont été rendus au **21 avril 2008** sur **54** demandes d'examen (**Tableau D**).

Ce chiffre peut sembler important mais assez souvent, la note d'information donnée au patient doit être modifiée car mal adaptée à l'étude. Les CPP constatent majoritairement, qu'assez fréquemment, l'information donnée au patient n'est pas adaptée : traduite de façon mal appropriée de l'anglais, provient d'un autre protocole (« copié-collé ») ou encore utilisant un langage scientifique ou médical non compréhensible de tous les patients.

La proportion d'**avis défavorables** est de **3,7%** soit **2 avis** sur **54** demandes d'examen. **1 seul** CPP a rendu ces deux avis

Au regard des chiffres du **tableau D**, l'on constate que seuls **2 avis** défavorables ont été rendus. Ils ont été émis par **un seul** CPP; celui qui a reçu le plus grand nombre de demandes

d'examen de RSC. De toute évidence, l'on constate sur notre échantillon de CPP que les recherches portant sur les soins courants font rarement l'objet d'avis défavorables . Nous y reviendrons dans la discussion globale.

De plus, il n'y a jamais d'avis défavorable pour cause de dossier « administratif » incomplet. Un travail en amont est fait pour simplifier la procédure, permettant un gain de temps et une progression des dossiers.

Les motifs justifiant les avis défavorables relèvent principalement de 3 critères :

L'analyse rétrospective des dossiers a permis de dégager trois critères justifiant les avis défavorables (2 avis défavorables sur 25 dossiers étudiés).

-Critères scientifiques : Lorsque la pertinence scientifique de la recherche est faible ou la méthodologie inappropriée.

-Critères éthiques : Information/consentement inadaptes, balance bénéfice/risque et intérêt thérapeutique incertains.

L'absence d'un seul de ces deux critères donne lieu à un avis défavorable.

-Les critères juridiques : Champ de qualification de la recherche inadaptes ou pratique courante du soin non démontrée donnant lieu, le plus souvent, à un avis de requalification du projet. Il s'agit d'une pratique adoptée par les CPP comme une alternative à l'avis défavorable. Ces critères sont identiques à ceux évoqués dans les entretiens semi-directifs.

Le nombre de demandes d'examen de RSC soumises aux CPP est faible :

•54 projets de recherche qualifiés « soins courants » ont été reçus au total à ce jour par l'échantillon de 7 CPP objets de cette étude (**Tableau D**).

Ce nombre de demandes est significativement moins important que les dossiers de recherche biomédicale, ce qui s'expliquerait, en partie, par l'exclusion des médicaments de ce type de recherches.

Difficultés liées à la notion de « soin de pratique courante et habituelle » :

L'analyse rétrospective des avis rendus sur les RSC au sein du CPP IDF II montre que le CPP IDF II est confronté à des difficultés d'interprétation de la notion de « soins courants ». Difficultés évoquées par les autres des présidents de CPP participant à cette recherche.

Le problème vient du fait que ces difficultés de régulation de la recherche portant sur des soins courants sont survenues après la promulgation de la loi du **9 août 2004** et dans l'attente de la parution du décret du **26 avril 2006** et de l'arrêté du **9 mars 2007**.

Dans les faits, des dossiers ont bien été déposés auprès des CPP, et certains avaient été examinés avant la parution du décret et de l'arrêté, donnant même parfois lieu à des avis comme nous avons pu le constater lors des entretiens avec les présidents de CPP.

Dans la pratique quotidienne de sa mission de régulation de la recherche, lorsque l'arrêté relatif à la composition du dossier de soumission au CPP de recherches portant sur des soins courants (**9-II**) n'était pas encore paru, le CPP IDF II a connu, à l'image d'autres CPP, une situation administrative totalement bloquée, et devant l'incompréhension des investigateurs face à la lenteur administrative imposée et l'accumulation des demandes d'examen de ces recherches, il a été très actif en entreprenant de nombreux échanges avec le Ministère de la Santé et l'AFSSAPS en vue de débloquer la situation et de faire avancer les dossiers de recherche. Les services juridiques de l'AFSSAPS ont, à chaque fois, clairement mentionné le caractère « irrecevable » de toute demande d'avis sur une recherche portant sur un soin courant.

Au cours de notre enquête, nous avons retrouvé la trace de ces échanges. Nous avons choisi d'en publier un extrait datant de **décembre 2006** car il est une illustration intéressante du paradoxe et de la difficulté de la situation à ce moment-là.

La publication de l'arrêté fixant la composition du dossier de demande d'avis au CPP pour les recherches visant à évaluer les soins courants était alors annoncée comme imminente.

Voici la réponse adressée par l'AFSSAPS :

« ...Si la notion juridique de recherche visant à évaluer les soins courants existe dans la loi et dans le décret, elle ne peut toutefois être mise en œuvre faute de publication de l'arrêté relatif au contenu du dossier de demande d'avis concernant une recherche visant à évaluer des soins courants...Il n'est juridiquement pas possible actuellement de déposer une demande d'avis portant sur un tel projet de recherche...Toute demande d'avis sur une recherche visant à évaluer les soins courants doit être considérée comme irrecevable... ».

L'arrêté, publié le **09 mars 2007**, précisera finalement que c'est au demandeur de fournir ces éléments (la preuve de la *pratique courante et habituelle du soin*), comprenant, le cas échéant, *une enquête de pratiques* ainsi que *des références bibliographiques démontrant l'existence d'un consensus professionnel*.

Difficultés liées à la perception de la frontière entre recherche et soin :

Dans le cadre juridique actuel, la notion d'évaluation des pratiques professionnelles n'entre pas dans la catégorie RSC.

Nous avons questionné Mr le Professeur HURIET à ce sujet. Sa réponse est éloquente :
« S'il y a ambiguïté dans la loi Huriet, elle n'est en tout cas pas levée par les nouvelles dispositions !

L'ambiguïté qu'on reproche à la loi Huriet concernant la pratique de soin et la pratique de recherche existait sans doute, elle n'a cependant non seulement pas été levée mais on a en plus créé une autre ambiguïté sur laquelle tout le monde est d'accord, cette apparition de nouvelles catégories ».

Considérant qu'un soin courant n'est, par définition, pas innovant, Mr le Professeur HURIET estime qu'il ne peut faire l'objet d'une recherche qui, elle, est innovante et préfère parler d'*évaluation des pratiques professionnelles*.

Discussion des résultats et enjeux éthiques

1. Intérêt et limites de la recherche

Le nombre de personnes interrogées étant relativement restreint (échantillon réduit), ce point constitue indéniablement une limite à notre recherche.

Cette limite est contre-balançée par le fait que les présidents de CPP interrogés, forts de leur expérience passée au sein de CCPPRB, ont vécu la transition réglementaire.

En outre, étant à des postes décisionnaires et par conséquent très impliqués, leur maîtrise des procédures et des rouages de la régulation de la recherche est incontestable.

Autrement dit...

La taille réduite de notre population ne nous permet pas de généraliser totalement nos résultats. Ces résultats suggèrent néanmoins qu'un grand nombre de CPP ont rencontré des difficultés dans l'exercice de leurs missions de régulation de la recherche après la publication de la loi 2004-806, notamment dans l'évaluation des recherches portant sur les soins courants. Elle souligne aussi, la grande disparité des pratiques entre les divers CPP. Ceci témoigne de la réalité de l'indépendance des CPP les uns vis-à-vis des autres.

La deuxième limite apparente réside dans la répartition non homogène entre les deux collèges (scientifique et non scientifique), dans la mesure où, la majorité des personnes interrogées sont issues du collège scientifique, et réputées plus proches de la vision des chercheurs. Ce biais peut simplement témoigner de la faible accessibilité des postes de présidents aux membres du collège non scientifique, ou au contraire représenter un biais d'échantillonnage dont les conséquences sont mineures si l'on considère que les membres du collège scientifique étaient, à ce moment, les mieux aptes à comprendre la nouvelle typologie de la recherche proposée par des scientifiques. De fait, les CPP sont les lieux des échanges privilégiés entre scientifiques et société civile, lieux des échanges constructifs permettant à chacun de comprendre les enjeux et les risques des recherches.

Par ailleurs, si cette recherche, menée très précocement après la promulgation de la loi, souffre d'une absence de recul, elle a permis l'observation des pratiques à un tournant : la mise en place du dispositif réglementaire sur la recherche portant sur des soins courants. Tous

les membres interrogés ont auparavant été membres scientifiques ou experts permanents au sein de CCPPRB ce qui implique une vision au plus près des dossiers de recherche. Forts de leurs expériences, ils ont vécu la transition règlementaire avec une vision critique.

Une analyse statistique fiable n'a pu être réalisée en raison du nombre restreint d'entretiens réalisés (données insuffisantes), les résultats ne sauraient ainsi être totalement représentatifs des pratiques effectuées dans l'ensemble des CPP de France.

Nous nous en sommes donc tenus à une analyse qualitative.

En outre, nous avons pu constater la faiblesse de la méthode de l'analyse descriptive dans l'interprétation des résultats. Méthode qui n'est pas toujours démonstrative. Et les résultats peuvent paraître assez décevants au regard du travail long et assez lourd réalisé en amont.

Néanmoins, l'entretien semi-directif présente l'avantage de révéler l'existence de discours profondément inscrits dans l'esprit des personnes interrogées et qui ne peuvent que rarement s'exprimer à travers un questionnaire.

2. L'appropriation par les CPP de leur nouvelle mission d'évaluation des soins courants :

2.1. Les difficultés d'ordre typologique

Les membres des CPP interrogés ont des visions différentes des dernières définitions règlementaires, ce qui génère des difficultés de fonctionnement. De l'avis de la majorité d'entre eux, une concertation entre comités et une réflexion collective sont nécessaires, pour déterminer les moyens à mettre en œuvre pour que les CPP puissent être amenés à stabiliser une définition unique qui soit simple, claire, précise et comprise de tous les CPP.

Ces difficultés initiales n'ont pas été perçues par tous comme les conséquences délétères d'un flou inapproprié des textes de loi qui imposerait un cadre plus rigide. Un président a même discuté l'intérêt de définitions plus strictes : «... *Fallait-il encore que l'on affine davantage ? La norme doit-elle être appliquée de manière rigide ou alors permet-elle de penser par rapport à un cas ? ...on serait tentés de pencher pour la 2^{ème} proposition* ». « ...il faudrait que la norme, quelle qu'elle soit, nous permette de penser par rapport au cas, vis-à-vis de la demande qui est faite : utilité de telle recherche sur tel patient, dans telle situation... ». Cela nécessite d'être très rigoureux dans l'analyse. Ce qui n'est pas simple, les

personnes interrogées pensent globalement qu'elles ne sont pas encore bien « rôdées » à ce « nouveau raisonnement ».

Par ailleurs, la rédaction des textes officiels est qualifiée de « nulle et très mal présentée » par un autre président de CPP: « ... pourquoi commencer par présenter ce qui est exclu du champ de la loi ? (...) Cela manque énormément de clarté, d'où une compréhension différente d'une personne à l'autre ».

Dans les faits, la **loi du 9 août 2004** du Code de la Santé Publique, relative à la politique de santé publique (**4-II**) donnait les définitions suivantes :

Les recherches non interventionnelles (RNI) (Art. L1121-1-1°) sont des « ... *Recherches dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance* ».

Les recherches portant sur l'évaluation des Soins Courants (RSC) (Art. L1121-1-2°) sont des « *Recherches autres que celles portant sur les médicaments, lorsque tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle mais que des modalités particulières de surveillance sont prévues par un protocole...* ».

Définitions précisées, plus de 18 mois plus tard, par le **décret du 26 avril 2006 (8-II)** en des termes différents :

Les recherches non interventionnelles (Art. R. 1121-2) sont définies comme des « *Recherches pour lesquelles la stratégie médicale n'est pas fixée à l'avance par un protocole et relève de la pratique courante* », «...*Toute recherche sur des produits dans le cadre de laquelle le ou les produits sont prescrits ou utilisés de manière habituelle* ». L'article stipule par ailleurs que cette catégorie inclut les recherches portant sur les médicaments, dispositifs médicaux, produits sanguins labiles, tissus issus du corps humain ainsi que les produits cosmétiques ou de tatouage.

Les recherches portant sur les soins courants (Art. R. 1121-3) sont des « *Recherches dont l'objectif est d'évaluer des actes, combinaisons d'actes ou stratégies médicales de prévention,*

de diagnostic ou de traitement qui sont de pratique courante, c'est-à-dire faisant l'objet d'un consensus professionnel, dans le respect de leurs indications ».

En outre, l'article stipule que cette catégorie exclut les recherches portant sur des techniques ou des stratégies innovantes ou obsolètes, sur des combinaisons innovantes d'actes ou de produits, ou celles portant sur une comparaison de stratégies médicales lorsqu'une des stratégies peut être considérée comme supérieure en termes de sécurité et d'efficacité. Ce décret a ensuite été suivi d'un arrêté précisant la pensée du législateur et permettant la mise en œuvre de la loi.

Un an plus tard, paraîtra l'**Arrêté du 9 mars 2007 (9-II)** fixant la composition du dossier de demande d'avis au CPP pour les recherches visant à évaluer les soins courants mentionnés à l'article **L. 1121-1 (2°)** du CSP (**Annexe 6**).

L'absence de critériologie permettant le classement fiable et reproductible de ces recherches génèrait jusque là des interrogations portant sur le choix de ces critères. La réflexion sur le caractère « interventionnel » ou non du projet ne semble pas opérante, certains présidents, réservant cette caractéristique aux RBM, parlent de recherche « quasi » non interventionnelle, car bien qu'elle soit opportuniste, puisque réalisée à l'occasion d'un soin, elle n'est pas non plus tout à fait non interventionnelle. Le cadre juridique, désormais complet semble bien classer les recherches portant sur les soins courants dans le cadre des recherches interventionnelles.

En définitive, une définition « opérationnelle » des recherches portant sur les soins courants vit le jour, à l'initiative de Mr le Professeur LEMAIRE, Président de la Direction Inter-régionale de la Recherche Clinique (1-I), rapidement appropriée par certains CPP. Deux des 7 présidents de CPP interrogés dans ce travail affirment que cela leur a été d'une grande utilité dans la simplification de l'examen des RSC. Cette définition opérationnelle pose que la RSC est une recherche interventionnelle, la notion d'intervention se rapportant bien sûr à la recherche elle-même et non au soin, et qu'elle modifie de ce fait la prise en charge habituelle des patients, que cette modification soit majeure ou mineure (randomisation, questionnaires, examens non invasifs), dès lors que le risque de cette recherche et ses contraintes restaient acceptables (**27-I**). Cette définition avait le mérite de mettre en scène l'évaluation du niveau de risque, notion mobilisée par la plupart des membres interrogés, qui rapportent l'avoir parfaitement et spontanément intégrée dans leur analyse des dossiers et leurs avis.

2.2. Les difficultés pratiques rencontrées entre la promulgation de la loi et la parution des décrets

La loi impose aux investigateurs de prendre l'avis d'un CPP avant de mener une recherche portant sur des soins courants, sortant ainsi du champ des recherches non régulées ces recherches auparavant conduites en l'absence de cadre réglementaire. La question se posait de leur traitement par les CPP. La première difficulté, d'ordre pratique, consistait pour les investigateurs à pouvoir soumettre légalement leurs dossiers de recherches, dans le cadre d'un dossier administrativement recevable, après avoir obtenu un numéro d'identification de leur recherche auprès de l'AFSSAPS, obtention elle-même conditionnée par le paiement d'une taxe. Devant l'impossibilité de réunir ces conditions administratives, certains investigateurs ont soumis leurs travaux aux CPP comme étant des recherches biomédicales. L'acceptation par les CPP d'une telle qualification, leur permettait alors d'obtenir un avis favorable avant la parution du décret et de l'arrêté, et de débiter leurs recherches, au prix de la constitution d'un dossier complet, c'est à dire incluant un promoteur et une police d'assurance spécifiquement dédiée à couvrir les risques en rapport avec la recherche. D'autres ont attendu que la catégorie « RSC » existe et ont perdu beaucoup de temps. De leur côté, les CPP ayant d'authentiques difficultés de qualification se sont retrouvés confrontés à de délicates questions : Que faire vis-à-vis des dossiers présentés par les chercheurs entre la promulgation de la loi et la parution des décrets ? Avaient-ils le droit de s'en occuper ? Comment aider les investigateurs ? Comment procéder sans s'affranchir du cadre de la loi ? Le flou nourrissant l'ambiguïté, le délai important entre la promulgation de la loi et la parution du décret d'application puis de l'arrêté, est déploré par la grande majorité des présidents interrogés. L'un d'entre eux regrette qu'une distinction claire n'ait pas été faite entre ce qui pouvait être appliqué dès la promulgation de la loi et ce qui nécessitait d'attendre le décret d'application puis l'arrêté. Dans les faits, la période de « flottement » entre les différentes dispositions réglementaires s'est heurtée avec la nécessité, pressentie par les CPP, d'assurer la continuité de la régulation de la recherche entraînant indéniablement une disparité des pratiques entre les comités. Dans la pratique, aucun CPP n'a refusé l'examen de projet de recherche portant sur un soin courant au prétexte de l'absence de la parution du décret et de l'arrêté. Les CPP ont majoritairement rendu avis ou requalifié les dossiers ; la mise en attente provisoire ou prolongée n'a été entreprise que par 2 CPP dont l'un finira par rendre un avis sur une recherche. Dans quelques cas, des retards importants, consécutifs au retard de la

publication des textes, ont entravé les projets de recherche que leurs investigateurs avaient décidé de soumettre. Certains CPP avouent avoir conseillé aux investigateurs de déposer leurs dossiers auprès de l'AFSSAPS, dans une catégorie mal définie, intitulée « autres recherches », comme alternative à l'absence de la catégorie « RSC », tout en gérant ces avis comme des RSC, c'est à dire sans exiger l'identification d'un promoteur ou d'une assurance. Il s'est avéré ultérieurement que cette appellation ne correspondait pas aux RSC. Ces CPP se sont-ils alors mis ainsi « hors-la loi » en rendant avis en l'absence du décret d'application ?

Pour rajouter de la confusion, l'exclusion du cadre des RSC de toutes les recherches portant sur les médicaments, y compris lorsque ces derniers sont prescrits dans le cadre de leur AMM, qui n'était pas prévue dans la version initiale de la loi 2004-806, apparaît dans sa version modifiée de 2006, simultanément à la parution des décrets d'application.

2.3. Les difficultés pratiques persistantes après la parution des décrets

La volonté d'encadrement de ces RSC ayant été claire, encore fallait-il que les précisions nécessaires à l'application de la législation soient finalement apportées. Malheureusement, la parution de toutes les dispositions réglementaires relatives à ces recherches n'a pas permis de lever l'ensemble des incertitudes et de répondre aux difficultés de qualification rencontrées en pratique par les CPP. Et il persiste, selon l'avis de tous les membres interrogés, plusieurs lectures possibles de la loi, du décret et de l'arrêté, concernant notamment la définition de l'« usage courant ». Cette notion manque de précision : à partir de quel moment doit-on (ou peut-on ?) considérer un soin comme étant de pratique courante? 1 an ? 2Ans ? 10 ans ? Plus que cela ? Cette pratique doit-elle être validée par 3, 10 ou 20 services hospitaliers? L'arrêté sur les RSC (9-II) précise la nécessité de présenter des éléments démontrant l'utilisation habituelle des stratégies médicales objets de la recherche au regard de la population concernée, comprenant, le cas échéant, une *enquête de pratiques* accompagnée d'une description de la méthode utilisée (nombre de questionnaires, personnes interrogées, références bibliographiques le cas échéant ; etc.) comme preuves du *caractère habituel* du soin sur lequel porte la recherche. Mais dans les faits, lorsque la preuve est demandée à l'investigateur, elle n'est pas évidente à apporter car un soin habituel dans un service ne l'est pas nécessairement ailleurs. Il n'est pas forcément validé et reconnu au niveau international même s'il a tout à fait trouvé sa place dans les pratiques habituelles du service en question.

Par ailleurs, dans certains services, des pratiques de longue date n'ont jamais été officiellement validées bien qu'elles relèvent du soin courant.

Comment donc vérifier l'aspect « habituel » de la pratique, devenant objet de recherche ?

Lors d'une réunion des présidents des CPP de l'Ile-de-France, consacrée aux RSC, qui s'est tenue en mai 2007 (37-I), il a été convenu que la définition de soin courant devait être reconnu comme tel par l'ensemble de la profession et devait faire l'objet d'un consensus, sans que celui-ci ne soit trop fort, sinon il n'y aurait aucun intérêt à l'évaluer. L'investigateur doit apporter au CPP la preuve de la diffusion de la technique: ce peut-être par exemple la liste des centres hospitaliers la pratiquant. Cela ressort de l'arrêté du 9 mars 2007 (9-II), cité plus haut, qui exige que le dossier adressé au CPP contienne, entre autres pièces, les « justification scientifique, description générale et objectifs de la recherche dont les références à la littérature scientifique et aux données pertinentes servant de référence pour la recherche » (Annexe 6).

La première étape de la nouvelle mission des CPP consiste à valider la qualification proposée par le chercheur ou de requalifier la recherche, le cas échéant. Il se trouve que la majorité de ces dossiers ont été requalifiés en RBM par les CPP, recherches dont la définition était déjà bien maîtrisée, les sortant du même coup des limbes des RSC. Ce grand nombre de requalifications témoigne vraisemblablement plus d'une véritable appropriation de leurs nouvelles mission par les CPP que d'une volonté d'entourloupe, destinée à « faire passer » les dossiers en contournant la loi.

2.4. Les CPP devant les RSC : instances administratives, comités scientifiques ou comités d'éthiques ?

Malgré la divergence des avis sur le degré de précision juridique souhaité, l'intérêt de préserver une marge de liberté suffisante pour la prise des décisions des CPP au cas par cas est néanmoins unanimement reconnu. A ce stade, il est utile de revenir aux missions premières des CPP. S'agit-il de comités administratifs au service de la loi, destinés à valider des documents règlementaires ? Ce n'est en tout cas pas en apparence l'avis de ce président, qui n'hésite pas à porter un jugement sur la nouvelle typologie proposée : « ...En empruntant à la fois au soin et à la recherche, la catégorie recherches portant sur les soins courants n'a finalement ni la rigueur de la recherche ni l'attention du soin ; c'est donc une catégorie faible, cela pose de vraies difficultés ».

Les CPP sont-ils des comités d'experts scientifiques, chargés de vérifier la pertinence de telle ou telle recherche, ou s'agit-il aussi d'instances, les seules reconnues en France, susceptibles de se prononcer sur les questions éthiques posées par les recherches, notamment au regard de la protection des personnes qui s'y prêtent ? En d'autres termes, une lecture littérale de la loi est-elle la meilleure garante de la protection des personnes, comparée à l'examen d'un dossier de recherche passé au crible de l'éthique de la discussion par un comité rompu à l'évaluation des projets de recherches ?

La réflexion menée autour des difficultés, et les solutions construites, bien que variées, se rejoignant plus dans une évaluation du niveau de risque encouru par la personne et par la collégialité de la définition du soin comme courant plutôt que dans la nécessité de coller à une définition stricte plaide plutôt en faveur de cette dernière hypothèse, tout comme le grand nombre de dossiers examinés depuis la parution des décrets, et la forte proportion de requalifications, qui dépasse de loin les 1% d'avis défavorables habituellement rendus par les CPP. Nul doute que certaines de ces recherches aient été jusqu'alors conduites en l'absence de toute régulation, non perçues pas les chercheurs comme des RBM à déclarer comme telles. Les CPP, manifestement, n'ont pas choisi de se cantonner à l'application sans états d'âme de la loi et des normes, ils se posent en acteurs et en « bâtisseurs » d'une éthique de la recherche qui se nourrit d'une éthique de la discussion.

L'évolution de la composition des CPP divisés en deux collèges répartis à parité entre société civile et communauté scientifique, assortie du fait que la validité des avis soit dépendante du respect d'un quorum tant quantitatif que qualitatif, imposant la participation au débat à la fois d'une personne compétente en épidémiologie, et d'un représentant d'association de patients, semble légitimer cette vision.

Enfin, les deux avis défavorables rendus représentent un taux élevé au regard de notre échantillon relativement restreint (3,7%). En effet, les travaux réalisés par Isabelle FAURIEL auprès de 19 CCPPRB (**12-I**), et qui ont fait l'objet d'une thèse d'Éthique Médicale montrent que, dans la pratique quotidienne, peu d'avis défavorables sont rendus. Ses résultats montrent que la régulation de la recherche effectuée par les comités ne se fait pas dans un rôle répressif mais dans un rôle éducatif, vis-à-vis des investigateurs, au moyen des modifications qu'ils demandent. « ...*La volonté de promouvoir la recherche biomédicale telle qu'elle est prévue par la loi du 9 août 2004 existe déjà, puisque les CCPPRB délivrent peu d'avis défavorables... Dans notre étude, les avis défavorables surviennent dans des pourcentages*

par centre allant de 0 à 2,9% des protocoles. Par contre, 67% des protocoles soumis en séance nécessitent des modifications ».

« ...La demande fréquente de modifications entraîne une augmentation de la probabilité que les comités aient une plus grande diversité dans leurs avis. Les membres sont conscients de cette non-reproductibilité et la justifient par le travail multidisciplinaire effectué par des personnes ayant des professions et des personnalités différentes. Cette diversité n'est pas ressentie négativement, sauf lorsqu'il s'agit de délivrer un avis défavorable dont le poids décisionnel est plus lourd. Témoin de cette préoccupation, les membres sont presque tous d'accord pour créer une base nationale d'avis défavorables qui permettrait de favoriser leur homogénéité » (12-I).

C'est dans le respect de cet esprit que nous n'avons pas choisi de classer les requalifications dans les avis défavorables .

3. Quels enjeux pour cette nouvelle typologie de la recherche ?

L'introduction officielle de la catégorie des RSC pose bien entendu la question non seulement des intentions des législateurs mais aussi celle des conséquences. Parmi les intentions du législateur, qui a dépassé son objectif initial qui était de répondre à l'obligation de transposer dans le droit français les dispositions de la directive européenne sur les essais cliniques, figure vraisemblablement celle de faciliter l'obtention d'un avis officiel de comité d'éthique de la recherche, nécessaire à toute publication dans une grande revue médicale, pour des recherches qui, jusqu'ici, ne trouvaient pas d'instance ad hoc susceptible de le leur délivrer. Le deuxième objectif était vraisemblablement d'augmenter le nombre de recherches de bonne qualité, plus indépendantes de l'industrie pharmaceutique. La version initiale de la loi n'avait d'ailleurs pas exclu de principe les recherches portant sur des médicaments de son champ. Partant de notre problématique, nous avons été très surpris du très faible nombre de demandes d'avis concernant des RSC reçus par les CPP, alors que nous partions au début de notre recherche de l'hypothèse que des dizaines de dossiers allaient s'être accumulés dans tous les CPP. Il est probable que l'exclusion des médicaments de cette catégorie de recherches explique ces chiffres ? les RSC ayant été, en quelque sorte, « vidées de leur substance », les recherches étant plus courantes sur les médicaments, où les comparaisons de stratégies thérapeutiques enrichissent énormément la pratique médicale, et sont pour l'heure, laissés au

bon vouloir des professionnels de l'industrie pharmaceutique, plus intéressés par les essais cliniques visant à participer au développement de leurs produits.

L'intention de permettre une recherche publiable dans le cadre d'un dispositif de régulation allégé est partiellement mise en échec par l'obligation de répondre aux obligations de la loi sur le traitement informatique de données à caractère personnel qui est soumis à des règles, en application de la loi **n° 78-17 du 6 janvier 1978** relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiée par la loi **n° 2004-801 du 6 août 2004** et son décret d'application **n° 2005-1309 du 20 octobre 2005**. En effet, la Commission Nationale de l'Informatique et Libertés (CNIL) a, par la décision du 5 janvier 2006, homologué une méthodologie de référence (MR 001) pour les traitements de données personnelles mis en œuvre dans le cadre des recherches biomédicales, exprimant ainsi sa volonté de simplifier les formalités. La mise en place de cette procédure a remplacé de ce fait la déclaration annuelle simplifiée. Toutefois, pour les recherches n'entrant pas dans le cadre de la méthodologie de référence MR001, notamment la recherche portant sur les soins courants, il est nécessaire de faire une déclaration unitaire pour chaque recherche avant sa mise en œuvre.

Des formules types proposées par la CNIL doivent être insérées dans la note d'information qui est remise aux personnes qui participent à la recherche. La confidentialité et l'intégrité des données sont garanties par la méthodologie de référence et les données ne sont conservées que jusqu'à la publication des résultats de la recherche. À noter que les recherches visant à évaluer les soins courants ne peuvent bénéficier de la procédure simplifiée, même soumises à un CPP. Elles doivent dans tous les cas être soumises au CCTIRS et à la CNIL.

La déclaration unitaire se déroule en deux temps : d'abord une demande d'avis auprès du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) : ce comité dispose d'un délai de 30 jours pour notifier son avis. Passé ce délai, l'avis est réputé favorable.

Puis une demande d'autorisation auprès de la CNIL : la commission dispose d'un délai de deux mois renouvelable une fois pour notifier son autorisation. Passé ce délai, son silence vaut décision de rejet.

Le CCTIRS, créé en 1994*, n'est pas un « comité d'éthique de la recherche ». En particulier, sa composition, fixée par la loi, ne comporte pas de représentants de la société civile (associations de patients, juristes, éthiciens).

*** À la suite de la loi 94 – 548 ajoutant un chapitre Vbis (maintenant IX) à la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.**

Toute recherche non interventionnelle n'impliquant donc pas un passage devant un CPP nécessitera, pour être publiée dans une revue internationale, l'avis d'un comité d'éthique de la recherche **(28-I)**.

Le fichier national des participants à des recherches biomédicales a donc été créé pour accroître la protection des personnes par un contrôle du nombre de participations individuelles à des protocoles ainsi que des indemnisations perçues. Ce contrôle permet ainsi d'éviter les dérives de l'exploitation marchande des personnes et de vérifier le respect des périodes d'exclusion de tout protocole de recherche. L'accès à ce fichier est subordonné à l'utilisation de codes confidentiels **(39-I)**.

4. Quel impact en terme de protection de la personne ?

4.1. Quels risques pour les RSC ?

La loi du 9 août 2004 (4-II) art. L1121-2 stipule « *qu'aucune RBM ne peut être entreprise sur l'être humain si le risque prévisible encouru par les personnes qui se prêtent à la recherche est hors de proportion avec le bénéfice escompté pour ces personnes ou l'intérêt de cette recherche* ». Concernant les RSC, l'article **R. 1121-3 du décret du 26 avril 2006** sur les RSC **(8-II)** stipule que: « *Les modalités particulières de surveillance mises en œuvre dans ces recherches ne comportent que des risques et des contraintes négligeables pour la personne qui se prête à la recherche* ».

Comment définir si ces risques et contraintes supplémentaires sont négligeables ?

Même si le risque pour cette catégorie de recherche est faible pour le patient, ce qui lui a valu parfois l'appellation de « recherche sans risque », l'avis d'un comité de protection des personnes demeure nécessaire pour évaluer ce risque et vérifier la faisabilité de la recherche. A titre d'exemple, lors de la comparaison de deux techniques, le risque est minime et est fonction de la technique ; mais ce risque est connu car habituel. Il n'est donc pas nul mais préexiste à la recherche car encouru du fait du soin et non de la recherche.

Il n'y a pas de risque ajouté : « *...Techniques ni obsolètes, ni innovantes. Risques et contraintes négligeables* ».

L'évolution notable de la loi d'août 2004 réside dans l'abandon de la classification française des protocoles en deux catégories qui prévalaient jusqu'en 2004 : les protocoles avec bénéfice individuel direct (ABID) et ceux sans bénéfice individuel direct (SBID) qui nécessitaient une

protection renforcée et des règles spécifiques. Désormais, tous les protocoles sont évalués sur la balance bénéfique/ risque c'est-à-dire sur « *le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus* » (39-I).

4.2. Quelle protection des personnes ?

Le champ de la loi étant plus large, la protection de la personne devrait s'en trouver augmentée. Le nombre de requalifications témoigne de l'intérêt des CPP pour leurs missions et plaide en faveur d'une augmentation de la protection des personnes. La question est de savoir si ces recherches étaient auparavant faites hors-la-loi sans passer par un CPP ou si les chercheurs ont tenté d'utiliser une voie différente en pensant disposer d'un dispositif allégé. Quelle protection proposer à la personne qui se prête à une recherche portant sur les soins courants ? La première, est sans doute de lui permettre d'être certaine qu'il ne s'agit pas d'une RBM déguisée, ce qui est a priori bien reconnu par les CPP qui procèdent alors à une requalification. La deuxième consiste à lui permettre de choisir en toute connaissance de cause si elle est d'accord ou non pour participer à une recherche alors qu'elle est en attente de soins. Dans cette optique, l'absence d'exigence de consentement éclairé au profit d'une simple information est discutable. Le consentement à la recherche ne peut bien sûr pas être considéré comme le seul élément de la protection des personnes même si le recueil du consentement libre et éclairé des sujets se prêtant à la recherche est une notion éthique incontournable. La raison essentielle qui justifie cette recherche du consentement est l'autonomie morale et juridique de tout être humain. Cette autonomie implique une information de qualité, elle-même sous-tendue par le désir du sujet à être informé, sa capacité à comprendre et à manipuler le message informatif (39-I).

La recommandation **R.90-3 du Conseil de l'Europe** du 6 février 1990 définit les principes concernant la notion de consentement éclairé et traite des situations d'urgence, dans lesquelles le patient est incapable de consentir : « *Aucune recherche médicale ne peut être effectuée sans le consentement éclairé, libre, exprès et spécifique de la personne qui s'y prête* ».

Ce consentement peut être librement retiré à n'importe quelle phase de la recherche ; la personne qui se prête à la recherche doit, avant sa participation à celle-ci, être avertie de son droit de retirer son consentement. Nonobstant, dans une situation d'urgence, lorsqu'un patient est incapable de donner un consentement préalable, une recherche médicale ne peut être

menée que si elle est entreprise pour le bénéfice direct de la santé du patient et si elle a été planifiée et son plan approuvé par un comité d'éthique.

Quoiqu'il en soit, le rôle du comité de protection des personnes demeure central **(39-I)**.

A ce sujet, M-L DELFOSSE **(8-I)** indique que lorsque le consentement vise à protéger la liberté de choix du patient ou du sujet, il remplit une fonction défensive : la liberté apparaît comme un espace dont le sujet est maître et qui doit être protégé contre d'éventuelles intrusions. Même si nous avons pu constater que cette liberté est en fait fort restreinte, puisqu'elle s'inscrit dans un cadre prédéterminé par l'option opérée en faveur du progrès des connaissances médicales, il reste que le consentement joue un rôle protecteur à cet égard.

Lorsque le consentement est conçu comme expression de l'autonomie des personnes, de leur capacité de se montrer responsable de leur vie, il met en jeu une autre conception de la liberté : ouverte et dynamique, celle-ci ne peut se déployer qu'en interaction avec autrui et doit se conquérir sur les événements positifs et négatifs qui jalonnent le cours d'une existence humaine.

Protéger la liberté de choix place le médecin devant une double responsabilité : d'une part, informer le sujet afin que celui-ci puisse prendre une décision en connaissance de cause; d'autre part, s'abstenir de toute pression, ne pas imposer, même subtilement, son point de vue. Favoriser l'autonomie du sujet, c'est permettre à ce dernier de faire un choix qui soit, dans toute la mesure du possible, réellement personnel, c'est-à-dire qui s'intègre à un projet de vie. Le patient étant informé par la note d'information (document écrit), il ne fournit pas de consentement mais manifeste sa non-opposition .

Sur cette question, Mr le Professeur Huriet y voit encore une incohérence du législateur, la protection de la personne n'étant pas renforcée par ce nouveau cadre : *« C'est une disposition inutile et perverse car elle crée une complexité là où il n'y en a pas ! »*

« J'aurais certainement contesté, je me serais opposé, si j'avais été encore au Parlement, à étendre inconsidérément le concept de « recherche » à des pratiques courantes qu'il s'agit d'évaluer pour progresser, parce que la protection des personnes n'était pas en cause.

J'aurais certainement opposé des arguments à cette distinction. Étant donné que ces recherches n'exposent pas à un risque particulier...Qu'un système soit complexe, si c'est pour avoir un bénéfice tel le renforcement de la protection des personnes, pourquoi pas ?

Enfin, involontairement il y a eu démolition ».

En outre, concernant la loi de Santé Publique de 2004, il estime qu' « elle n'a certainement pas été plus protectrice, elle a introduit une complexité supplémentaire sans qu'il y ait un bénéfice en terme de protection des personnes , elle complique la tâche des CPP (...) Les CPP dysfonctionnent, et je pense qu'il peut y avoir une démotivation des membres des comités, je ne le sens pas encore, devant une tâche qui devient délicate ».

Dans le cas des recherches biomédicales, la délivrance d'un double du consentement au patient, ne serait-ce que pour qu'il relise ce qu'il a signé n'est pas mentionnée ; le double de la fiche d'information dans la loi permet au patient de comparer ce à quoi il a consenti et la situation clinique dans laquelle il est plongé. Cette pratique est fort rare mais est actuellement nécessaire pour donner un véritable sens au consentement contenu dans la loi **(11-I)**.

En terme d'éthique de la recherche, se repose la question du tracé de la limite entre le soin et la recherche, pourtant rendue obligatoire par les grands textes fondateurs de l'éthique de la recherche.

Trois des présidents interrogés soulignent l'ambigüité de cette frontière entre recherche et soin qui illustre bien le flou qu'a introduit cette catégorie de recherche en empruntant à la fois au soin et à la recherche, estimant que dès lors que l'on est dans la recherche le consentement du patient doit être obligatoire. Tous le distinguent clairement du consentement au soin.

« ...L'assouplissement par le législateur de cette règle du consentement n'a-t-elle pas introduit une catégorie un peu médiocre où « on est informés », « on peut s'opposer » mais « on n'a pas besoin de consentir ». « C'est au soin qu'on « consent », pas à la recherche mais en même temps la recherche a été évaluée en tant que recherche... ».

« ...Ne fallait-il pas maintenir une distinction ferme entre le soin et la recherche et réfléchir sur la manière dont on pouvait demander aux personnes de consentir pour des recherches sur des soins courants ? D'avoir abandonné la notion de consentement n'est-il pas l'indicateur d'une catégorie « floue » ? ».

« Il y a des situations d'urgence où le consentement peut être modifié par des modalités particulières; ne faut-il pas l'envisager pour ce type de recherche et éviter ainsi la suppression du consentement? ».

Le CCNE dans son avis n° 58 du 12 juin 1998 intitulé « Consentement éclairé et information des personnes qui se prêtent à des actes de soin ou de recherche » **(11-II)** pose le principe selon lequel toute personne doit être capable de recevoir une information et de donner un consentement libre et éclairé à un acte médical, à moins qu'il ait été établi que cette

capacité lui fait défaut. Il incombe au médecin de l'informer de façon suffisamment claire et adaptée pour qu'elle soit en mesure d'exercer sa liberté de jugement et de décision.

En outre, le Comité poursuit : *«... qu'il s'agisse d'actes de recherche ou de soin, le principe est le même: la personne doit être correctement informée ».*

Faire passer des actes de recherche pour des actes de soin, tentation que les médecins avaient parfois pour échapper aux contraintes de la loi Huriet, n'allège par conséquent pas l'obligation d'informer.

Et pour pallier ces difficultés, le CCNE proposait déjà de modifier le régime des recherches portant sur l'évaluation de soins courants en ce qui concerne le consentement : *«...Suivant le cas, ces formalités devraient être renforcées, par exemple en exigeant qu'une copie du document décrivant la recherche soit laissée au malade; ou au contraire allégées, quand , par exemple, un traitement, qui doit être appliqué en tout état de cause pour répondre à la demande du patient, implique de façon presque automatique, sans risque supplémentaire, son inclusion dans un protocole d'évaluation ».*

L'idée étant que ce n'est pas parce que l'on est dans le cadre de soins qui doivent de toute manière être prodigués que l'on peut se dispenser de recueillir le consentement de l'intéressé.

Des associations de malades ont abordé la question de l'intelligibilité des notices d'information destinées aux patients, estimant que le consentement ne peut être « éclairé » que si l'information donnée aux personnes est intelligible, c'est là une condition nécessaire mais pas suffisante. Pourtant, bien souvent, les notices ne sont que du « copié-collé» des protocoles d'essais, qui semblent fréquemment eux-mêmes des traductions littérales d'une version anglaise originale ; les termes employés relèvent du jargon médical et ne conviennent pas aux malades.

Ainsi, un consentement, du fait des incertitudes intrinsèques qu'il comporte (difficulté de compréhension, fragilité d'un patient, confiance accordée au médecin) et du fait de la nature même de la recherche biomédicale ne peut être qu'un élément de la protection des personnes, sans prétendre, aucunement, constituer une garantie suffisante **(34-I)**.

Dans la ligne d'une conception du consentement comme expression de l'autonomie, H. Jonas avance le « principe d'identification » : le sujet fait sienne la cause du chercheur, il s'approprie l'objectif de la recherche, au point qu'il l'intègre à son propre projet (H.Jonas, *Réflexions*,P.326) pour lui, le consentement est alors plus qu'une permission,c'est un acte de volonté.

La question du consentement à l'expérimentation se situe à l'intersection des projets de vie du médecin et du sujet. Il semble donc important de rapprocher ce principe d'identification de la « visée de la vie bonne » de Paul Ricoeur.

Car la visée bonne permet d'éclairer la notion de « projet de vie » et d'en préciser la signification pour le médecin et le sujet. C'est dans la mesure où la participation à l'expérimentation s'inscrit pour chacun d'eux dans la visée de la vie bonne qu'elle acquiert une valeur éthique **(8-I)**.

Nos résultats montrent que l'absence de consentement à faire signer par le patient est perçue différemment par les présidents interrogés. Nous les avons classés en deux catégories :

-Les « catégoriques » qui préconisent la nécessité d'alléger la procédure d'information/consentement dès lors que cet allègement n'empiète absolument pas sur la protection et la sécurité des personnes se prêtant à la recherche et d'autant plus que les textes législatifs prévoient, lorsque le contexte le nécessite, de faire signer un consentement au patient lorsque des examens supplémentaires sont prévus.

Mais cette catégorie englobe également ceux qui prônent une protection et une sécurité maximales du patient. Une information devant nécessairement donner lieu à un consentement.

-Les « sceptiques » pour qui cette question illustre bien le flou qu'a introduit cette catégorie de recherche à l'interface du soin et de la recherche .

L'on pourrait, à l'inverse, se demander si l'absence de consentement signé pourrait rassurer le patient qui en déduirait qu'il n'encourt pas de risque particulier puisque son consentement aurait été sollicité dès lors qu'il encourait le moindre risque.

Un seul président de CPP a abordé la présence des représentants des usagers de santé, d'horizons très divers, pourtant très présents dans tous les CPP, et qui veillent particulièrement à la question de l'information et du consentement des personnes se prêtant à la recherche.

Enfin, étant donné que le préjudice peut, par nature, faire partie de la participation à une recherche, l'assurance est fondamentale dans un souci de respect des personnes. Elle a un intérêt majeur pour les médecins, c'est de leur permettre d'annoncer à tout participant qu'une victime sera prise en charge indépendamment de la notion de faute médicale. A travers l'obligation d'assurance du promoteur d'une recherche, la loi tout en reconnaissant la possible transgression visant à porter atteinte à l'intégrité d'autrui pour un bénéfice incertain (dépenalisation de l'acte de recherche), rappelle l'obligation que la société se donne de

prendre en charge sans condition les victimes d'accident. Le promoteur a donc obligation de souscrire une assurance garantissant les conséquences pécuniaires de sa responsabilité civile **(39-I)**. Pour les RSC, l'assurance est celle de l'établissement de soins (l'assurance-maladie). La recherche doit être financée en sus (PHRC, DRC ; etc.).

4.3. Quelle information ?

L'information du patient est citée comme la préoccupation principale du CPP par la majorité des membres interrogés.

Art. L. 1121-1-2° CSP (Annexe 6) : « *Aux recherches visant à évaluer les soins courants,... par un protocole, obligatoirement soumis à l'avis du comité mentionné à l'article L.1123-1. Ce protocole précise également les modalités d'information des personnes concernées* ».

Art. R. 1121-3 : décret 26 avril 2006 (Annexe 6) :

« *...L'information de la personne se prêtant à la recherche fait l'objet d'un document ECRIT soumis préalablement au CPP intéressé* ».

Conclusion

À la lumière de cette recherche, ressort une hétérogénéité des discours et une disparité des pratiques effectuées et des actions entreprises par les différents comités rencontrés face à des difficultés communes.

Cela dénote, indéniablement, de l'indépendance des comités les uns par rapport aux autres d'une part.

Les résultats montrent en outre l'importance des décisions administratives et la répercussion sur les recherches elles-mêmes de la publication retardée des dispositions réglementaires d'une part et de la compréhension des normes établies par la loi, les décrets et les arrêtés d'autre part.

Cela met en exergue le fossé qui peut exister entre la législation et les pratiques de terrain.

Par ailleurs, ces difficultés, notamment de qualification des recherches portant sur les soins courants, mettent le doigt sur de nouveaux pans de la recherche qui, par l'absence de cadre défini, ont provoqué un blocage dans la gestion des comités dans l'attente d'une uniformisation et d'une détermination de la pratique adéquate à adopter.

Trois résultats constituent les points forts de cette recherche :

1) L'hétérogénéité des discours dans la perception des dispositions réglementaires :

-A titre d'exemple, si l'allègement de la procédure sur les RSC est perçu comme une évolution positive, les présidents interrogés ne perçoivent pas tous les définitions réglementaires de la même manière.

En effet, si ces définitions sont perçues comme étant *claires* par quelques présidents, une majorité, au contraire, leur trouvent des *difficultés de compréhension* dont les raisons ne font pas l'unanimité : alors qu'elles peuvent être perçues comme étant *trop rigides et limitatives* par certains, d'autres peuvent les trouver, au contraire, *vagues et imprécises*.

-Le rôle du CPP dans les RSC est également perçu différemment : procédure allégée pour certains, identique aux RBM pour deux CPP.

2) La disparité des pratiques des CPP :

-Si quelques CPP interrogés ont attendu la publication des décrets pour traiter des demandes d'examen de RSC, pour la grande majorité d'entre eux, ils ont examiné ces dossiers antérieurement.

Cette disparité apparaît aussi sur les avis rendus.

Néanmoins, aucun dossier n'a été rejeté par aucun CPP, et c'est essentiellement la requalification des dossiers qui a été entreprise.

3) Le consensus sur la réalité des difficultés liées à l'évolution réglementaire sur l'encadrement de la recherche biomédicale, et une implication des CPP s'inscrivant dans une ligne de promotion de la recherche et non de sanction (très peu d'avis défavorables).

Pour autant, aujourd'hui, 3 ans après la publication du décret relatif aux recherches portant sur les soins courants et plus de deux ans après l'arrêté fixant la composition du dossier de demande d'avis CPP sur ces recherches, les CPP continuent de rencontrer des difficultés de traitement de ces dossiers et il subsiste une hétérogénéité des pratiques au sein de ces instances uniques de régulation de la recherche clinique.

Difficultés qui font l'objet de nouvelles avancées législatives (projet de loi Jardé) avec, notamment, deux nouvelles propositions :

-La priorité nationale du développement de la recherche biomédicale.

-La disparition de la notion de « recherche portant sur des soins courants » au profit d'une distinction basée sur l'intervention ou non sur la personne avec validation de la notion d'intervention sur la base d'une stratification par niveaux de risques et, grande nouveauté, réquisition du consentement pour les recherches portant sur les soins courants.

L'esprit de cette loi allant incontestablement dans le sens d'une augmentation de la protection de la personne et de la place des CPP, lieux d'échanges privilégiés entre la société civile et les scientifiques et de promotion d'une éthique de la discussion...

Bibliographie

I-OUVRAGES ET ARTICLES :

- 1- AMBROSELI C . *L'éthique Médicale*. Paris : Presses Universitaires de France . 1998.
- 2- BELORGEY C . *La directive européenne sur les essais cliniques de médicaments : points d'actualité sur sa transposition en France*. 2004.
- 3- BENSAYAG M . *De Nuremberg à la loi Huriot , essais thérapeutiques en recherche médicale* . Ellipses . 2001.
- 4- BEVAN JC . *Towards the regulation of research ethics boards* . *Canadian Journal Of Anesthesia* . 2002 , 49 : 9 , 900-906.
- 5- BÉVIÈRE B . *La protection des personnes dans la RBM* . Thèse de droit privé. Rennes. Collection Thèses. 1996.
- 6- BRAIBANT G . *Rapport du Conseil d'État . Sciences de la vie . De l'éthique au droit*. Paris . La Documentation Française . N° 4855 . 208 pages . 1988.
- 7- CANTO - SPERBER M . *Dictionnaire d'éthique et philosophie morale*. PUF. 1996.
- 8- DELFOSSE M-L . *L'expérimentation médicale sur l'être humain ; construire les normes, construire l'éthique*. De Boeck Université. 1993.
- 9- DOUCET H . *L'éthique de la recherche : guide pour le chercheur en sciences de la santé* . Montréal, Québec : Les presses universitaires de Montréal . 265 p. 2002.
- 10- DREYFUSS D et al . *Droit à la connaissance, respect des personnes et recherche clinique* . Médecine-Sciences Flammarion . Journées d'Éthique Médicale Maurice RAPIN . 2001.
- 11- DURAND H , BICLET P , HERVE C . *Éthique et pratique médicale*. Les Dossiers de l'AP-HP. Ed. DOIN . Juin 1995.
- 12- FAURIEL I . *Légitimité des avis rendus par 19 CCPPRB : Étude de leur fonctionnement respectif, des concepts utilisés et des types d'Éthique de la discussion employés* . Thèse d'Éthique Médicale . 2004 . (www.ethique.inserm.fr).
- 13- FAURIEL I , MOUTEL G , CALLIES I , HERVE C . *Étude sur 10 ans de 622 avis non favorables rendus par 19 Comités Consultatifs de Protection des Personnes dans la*

Recherche Biomédicale (CCPPRB). Thérapie . 2005 , 60 : 2 , 159-165.

www.ethique.inserm.fr).

14- FAURIEL I , MOUTEL G , DUCHANGE N , FRANCOIS I , HERVE C. *Comment les membres des Comités de Protection des Personnes conçoivent-ils leur rôle dans la régulation éthique de la recherche ? Journal de Médecine Légale Droit Médical . 2003 , 46 (4-5) , 261-267.*

15- GUERIN C . *Recherche clinique, nouvelle réglementation . 8^{ème} JNI-Dijon . 13-15 juin 2007 .* (www.infectiologie.com/site/medias/JNI)

16- HERVE C et al . *Éthique et pratique médicale . Les dossiers de l'AP-HP . Doin Éditeurs . 1995.*

17- HERVE C et al . *Visions éthiques de la personne . L'Harmattan . 2000.*

18- HERVE C. *Fondements d'une réflexion éthique managériale de santé . L'Harmattan .Collection l'Éthique en mouvement . 1996.*

19- HERVE C . « *Éthique de la recherche et éthique clinique* » . Dialogue entre les Professeurs Christian HERVE et Jean BERNARD . Édition L'Harmattan . 2006.

20 -HIRSCH E . *Éthique de la recherche et des soins dans les pays en développement . Ed. Vuibert . Collection Espace Éthique . 2005.*

21- HOTTOIS G , PARIZEAU MH . *Les mots de la bioéthique : un vocabulaire encyclopédique.* Gembloux . Belgique : DeBoeck Université . 375 p. 1993 .

22- HOTTOIS G . *Nouvelle encyclopédie de la bioéthique . De Boeck . 2001.*

23- HUGHES MD , WILLIAMS PL . *Challenges in using observational studies to evaluate adverse effects of treatment . The New England Journal of Medicine . Vol 356 : 1705-1707. April 26, 2007. Number 17.*

24- *La gazette de l'association française des affaires réglementaires . Dossier Observations juridiques sur le décret relatif aux recherches biomédicales* ». Éthique et pratique médicale.

25- Lavery J and al . *Ethical issues in international biomedical research . A case book . Oxford University press . 2007.*

26- LECOURT D . *Dictionnaire de la pensée médicale . PUF . 2004.*

27- LEMAIRE F. *Recherche clinique : soins courants et recherche non interventionnelle.* HCL . DIRRC. 10 avril 2008.

28- LEMAIRE F. *La Lettre de la Délégation à la Recherche Clinique d'Île de France . AP-HP . Numéro 2, 3-5 (Lettre de la DRC) . 2007.*

- 29- LECOURT D . *Dictionnaire de la pensée médicale* . PUF . 2004.
- 30- LEMAIRE F. *Révision de la loi du 20 décembre 1988 : plate-forme commune de propositions émanant des sociétés savantes, organismes et associations de malades*. Médecine Sciences 17 : 1031 – 1045 . 2001.
- 31- LENOIR N. « *Aux frontières de la vie : une éthique médicale à la française* » . La Documentation Française . 1991.
- 32- LEROUX N. *Concept de protection des personnes en recherche biomédicale : application dans le cadre de l'évaluation éthique des pratiques de recherche* . Thèse en Éthique Médicale et Santé Publique : Paris 5 . 403 p. Université René Descartes . 2000 . (www.ethique.inserm.fr).
- 33- TRT 5 . *Aspects éthiques des essais cliniques et du consentement éclairé*. Infection à VIH / Sida . 31 décembre 2007.
- 34- LIEVRE A , MOUTEL G . *Consentement et essais thérapeutiques : enjeux, limites entre soins et recherche et perspectives d'une démarche éthique* . 2003. (www.inserm.ethique.fr).
- 35- MARC-VERGNES JP . *Réflexions sur les régulations de la recherche en chirurgie*. Le Courrier de l'Éthique Médicale , N° 1 , Volume VII , 1er semestre 2007.
- 36- MARGUERITE - BOYSSET S. *Réalité du consentement libre et éclairé dans le cadre des essais cliniques* . DEA en Éthique médicale et Biologique : Paris 5 Université René Descartes . 98 p. 1998 . (www.ethique.inserm.fr).
- 37- MARIN S .Rapport de stage au CPP Île -de- France II pour l'obtention du Master 2 Professionnel en Droit des Biotechnologies . Mai 2007.
- 38- MOSCOVICI S . *Les méthodes des sciences humaines* . PUF . 2003.
- 39- MOUTEL G . *Actualisation sur les enjeux éthiques et l'encadrement de la recherche biomédicale en France depuis la Loi de 2004* . 2007 . (www.ethique.inserm.fr).
- 40- MOUTEL G. *Information des patients cancéreux sur la stérilité induite par les traitements stérilisants et l'autoconservation de sperme*. Press Med 1994 ; 23(6) : 1637-1641.
- 41- MOUTEL G. *Le consentement dans les pratiques de soins et de recherche en médecine: entre idéalismes et réalités cliniques*. Condé-sur-Noireau . L'Harmattan . Collection l'Éthique en Mouvement . 99 p . 2003 . (www.ethique.inserm.fr).

42- MOUTEL G. *Le passage du soin à la recherche et l'acceptation de l'incertitude. Réflexions à partir de l'accident de l'essai clinique de Londres de mars 2006* . 2007 . (www.ethique.inserm.fr).

II- LOIS ET TEXTES RÉGLEMENTAIRES :

- 1- Ordonnance N° 67-827 du 23 septembre 1967 portant adaptation de certaines dispositions du Code de la Santé Publique. Journal Officiel « Lois et Décrets » du 28/09/1967. Page 9553.
- 2- Loi N° 88-1138 du 20 décembre 1988 , relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. Journal Officiel du 22 décembre 1988. Pages 16032-16035.
- 3- Loi N° 2002 – 303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé. Journal Officiel N° 54 du 05/03/2002 . Page 4118.
- 4- Loi N°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique . *Journal Officiel de la République Française N°185 du 11 août 2004* . Page 14 277.
- 5- Article L.1121-1 du Code de la Santé Publique. Texte N° 47. Journal Officiel N° 69 du 22 mars 2007. Page 5310.
- 6- Article 2 C) de la directive 2001/20/CE du Parlement Européen et du Conseil . 4 avril 2001.
- 7- Décret N° 83-132 du 23 février 1983 portant création d'un Comité Consultatif National d'Éthique pour les Sciences de la Vie et de la Santé.
- 8- Décret N° 2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le chapitre Ier du titre II du livre Ier du code de Santé Publique relatif aux recherches biomédicales. Journal Officiel N° 99 du 27 avril 2006. Page 6332.
- 9- Arrêté du 9 mars 2007 fixant la composition du dossier de demande d'avis au CPP pour les recherches visant à évaluer les soins courants mentionnés au 2° de l'article L. 1121-1 du Code de la Santé Publique.
- 10- Avis N° 2 du CCNE du 9 octobre 1984 . « Avis sur les essais de nouveaux traitements chez l'homme. Réflexions et propositions ».
- 11- Avis N° 58 du CCNE du 12 juin 1998 . « Consentement éclairé et information des personnes qui se prêtent à des actes de soin ou de recherche » .

12- Avis N° 79 du CCNE du 18 septembre 2003 relatif à la « Transposition en droit français de la directive européenne relative aux essais cliniques de médicaments : un nouveau cadre éthique pour la recherche sur l'homme ».

III- WEBOGRAPHIE RÉFÉRENCÉE

[1- www.agmed.sante.gouv.fr](http://www.agmed.sante.gouv.fr)

[2-www.ccne-ethique.org](http://www.ccne-ethique.org)

[3- www.frsq.gouv.qc.ca/fr/ethique/pdfs_ethique/nuremberg_f.pdf](http://www.frsq.gouv.qc.ca/fr/ethique/pdfs_ethique/nuremberg_f.pdf)

[4- www.ethique.inserm.fr](http://www.ethique.inserm.fr)

Annexes

Annexe 1 : Lettre d'intention à l'attention des présidents des CPP de l'Ile-de-France

Annexe 2 : Outil méthodologique – Grille des entretiens réalisés avec les présidents de CPP

Annexe 3 : Outil méthodologique - Grille d'analyse des entretiens semi-directifs

Annexe 4 : Retranscription de l'entretien réalisé avec le professeur Claude HURIET

Annexe 5 : Tableaux récapitulatifs des avis rendus par les CPP participant à cette recherche

Annexe 6 : Textes règlementaires relatifs aux recherches portant sur des soins courants

- Loi 2004 - 806 du 9 août 2004 (Code de la Santé Publique)
- Décret 2006 – 477 du 26 avril 2006
- Arrêté du 9 mars 2007 fixant la composition du dossier de demande d'avis au CPP pour les recherches visant à évaluer les soins courants mentionnées au 2° de l'article L. 1121 – 1 du Code de la Santé Publique

Secrétariat (33) : 01 42 86 41 32/20 89 -Fax : 01 42 86 41 33

Madame, Monsieur,

J'ai l'honneur de vous solliciter pour une participation à une recherche en Éthique Médicale et Biologique, portant sur la régulation de la recherche biomédicale en France, à l'exclusion des essais thérapeutiques.

Je mène ce travail sous la direction du Docteur Marie-France Mamzer et du Professeur Christian Hervé dans le cadre de la préparation d'un Master de Recherche en Éthique Médicale et Biologique au Laboratoire d'Éthique Médicale de l'Université Paris5-Descartes. Mon travail, centré sur la recherche portant sur les soins courants et sur les recherches non interventionnelles, a un intérêt purement scientifique et vise à déterminer la place des Comités de Protection des Personnes dans la construction d'une éthique de la recherche. La parution des derniers décrets et arrêtés, très différée après la promulgation de la loi, et qui ont enfin autorisé les avis des CPP, devenus à la fois indispensables et suffisants à la mise en oeuvre des recherches qualifiées de "recherches portant sur les soins courants" a-t-elle apporté la solution aux difficultés de qualification de ces recherches, pressenties par les membres des comités ? Comment les comités ont-ils géré avec les chercheurs la situation d'impasse transitoire entre la promulgation de la loi et la parution de ces dispositions réglementaires qui ont bloqué certaines recherches pourtant tout à fait légitimes ?

C'est donc dans cet objectif que je serais amenée, si vous l'acceptez, à réaliser avec vous autour de ce thème un entretien semi-directif, d'une durée maximum de 45 minutes. J'espère sincèrement que vous accepterez de me les consacrer car il est capital qu'un grand nombre de membres de CPP acceptent de participer.

Je m'engage à réaliser moi-même l'ensemble des entretiens et l'analyse des données dans le respect des règles de confidentialité et d'anonymat.

Je me permettrai de prendre un contact téléphonique avec vous dans les jours à venir afin de fixer si vous en êtes d'accord une date de rendez-vous avec vous ou, éventuellement avec l'un des membres de votre comité.

Bien entendu, si vous acceptez d'y participer, je ne manquerai pas de vous communiquer les résultats de cette recherche.

Bien à vous.

Kahina BELHOCINE
Marie-France MAMZER

Annexe 2:

Grille des entretiens semi-directifs réalisés avec les présidents de CPP :

Je tiens à vous remercier d'avoir bien voulu m'accorder cet entretien. Il dure environ 45 minutes. Je vous demanderai tout d'abord l'autorisation de l'enregistrer en vue de son analyse ultérieure. La transcription et l'analyse de cet entretien seront faites de manière anonyme.

Partie 1 :

Nous allons dans un premier temps aborder votre participation au CPP.

Q1 Pourriez-vous vous présenter en quelques mots s'il vous plaît (situation professionnelle) ?

Q2 Quelles sont vos fonctions au sein du CPP ?

Q3 Quel collège représentez-vous ?

Q4 Étiez-vous auparavant membre d'un CCPPRB ?

Depuis combien de temps ?

Q5 Comment êtes-vous devenu membre ?

Pourquoi ?

Q6 Quelle définition pouvez-vous me donner des « recherches portant sur des soins courants » et des « recherches non interventionnelles » ?

Êtes-vous à l'aise avec ces définitions ?

Q7 Quel est, selon vous, le rôle du CPP vis-à-vis de ce type de recherches ?

Partie 2 :

Nous allons maintenant discuter plus particulièrement des dossiers de recherches portant sur les soins courants tels que traités au sein de votre CPP.

Q8 Combien de projets qualifiés « soins courants » avez-vous reçu à ce jour ?

Q9 Depuis quand recevez-vous des demandes d'examen de recherches portant sur les soins courants ?

Q10 Depuis quand les acceptez-vous ?

Q11 Depuis quand rendez-vous des avis sur ces recherches ?

Q12 Qu'avez-vous fait avec les dossiers proposés « soins courants » avant la parution des décrets relatifs aux recherches biomédicales ?

a-Attribution d'avis

b-Rejet

c-Mise en attente des projets

d-Requalification des projets

Q13 Aviez-vous défini, de façon interne, des critères de qualification « soins courants » ?

Si oui, sont-ils en accord avec les décrets parus depuis ?

Q14 Actuellement, ces dossiers sont-ils traités comme les autres ?

Si non, quelle différence ?

Q15 Considérez-vous que ces recherches sont susceptibles de soumettre les participants à un risque spécifique ?

Q16 Quels sont les éléments indispensables intervenant dans la discussion des dossiers portant sur les soins courants ?

Q17 Vous est-il déjà arrivé de requalifier une recherche portant sur les soins courants ?

Si oui, pour quel motif ?

Q18 Vous est-il déjà arrivé de rendre un avis défavorable pour une recherche portant sur les soins courants ?

Si oui, pour quel motif ?

Q19 Vous semble-t-il possible que deux CPP aient un point de vue (avis) contraire sur la qualification d'une même recherche ?

Q20 Que pensez-vous de l'absence de formulaire de consentement à faire signer par le patient pour ce type de recherche ?

Q21 Quel intérêt voyez-vous à ce type de recherche ?

Pour qui ?

Q22 Quels risques ?

Pour qui ?

Q23 Rappelez-vous systématiquement sur vos avis favorables les obligations légales en termes de déclaration des registres (CNIL, CCTIRS) ?

Q24 Quel est à votre avis le rôle des CPP dans les recherches observationnelles ?

Q25 Désirez-vous faire quelques commentaires ?

Annexe 3:

GRILLE D'ANALYSE DES ENTRETIENS SEMI-DIRECTIFS

Remarque :

- Les chiffres en gras correspondent au nombre de personnes dont la réponse fait référence au thème.
- Lorsqu'il y a des sous-thèmes, ces chiffres correspondent au nombre de fois où l'élément de réponse (ou sous-thème) est cité.

I-Caractéristiques des personnes interrogées, évaluation de leur participation au CPP et de leur perception des recherches portant sur les soins courants

Fonctions occupées au sein du CPP	
Président	6
Vice-président	1

Collège représenté	
Collège 1	6
Collège 2	1

Situation professionnelle	
Médecin	6
Autre	1

Participation passée à un CCPPRB	
Oui	7
Ancienneté : 12±2	
Non	0

Conditions de prise de fonctions au sein d'un comité de protection des personnes	
Cooptation	4
Candidature suite à appel d'offres	2
Tirage au sort suite à candidature	1

Raisons ayant amené à participer à un CPP	
A la demande du président sortant	4
Implication dans l'éthique de la recherche	2
Intérêt pour le travail de réflexion sur la recherche	1

Définitions des « soins courants » et des « recherches non interventionnelles » telles que perçues par les membres des CPP	
Ne donnent pas ces définitions	1
Méconnaissance des définitions / Définitions partiellement conformes aux termes de la loi et du décret	5
Disent les connaître sans les donner	1

Perception de ces définitions par les membres des CPP	
Claire	3
Problème de compréhension	4
-Imprécise (floue,vague,ambigüe)	2
-Stricte, rigide, limitative	1

-Différence notable entre termes de la loi et du décret	1
-Suscite différentes lectures	1
-Incomplète (partielle)	1

Rôle du CPP dans les recherches portant sur les soins courants	
Rendre des avis conformément à la loi, attention particulière à l'information et au consentement du patient	1
Rôle strictement identique à celui dans les recherches biomédicales	2
Rôle semblable à celui dans les recherches biomédicales à une différence près : le champ de l'étude impliquant validation du caractère « habituel » et « courant » du soin	2
Nécessité de distinguer le soin de la recherche	1
Proposition de rôle : validation de toutes les recherches voire des pratiques professionnelles	1

II- Évaluation du traitement des dossiers « soins courants » par les CPP

Date de la première demande d'examen de recherche portant sur un soin courant	
Avant le décret d'application	5
Depuis le décret	2

Date de début d'acceptation de ces demandes (recevabilité)	
Avant le décret d'application	5
Depuis le décret	2

Date de début d'examen de ces dossiers	
Depuis la loi (et avant le décret d'application)	4
Depuis le décret	1
Depuis l'arrêté	2

Définition d'une grille interne de critères de qualification « recherches soins courants »	
Oui	1
-Grille en accord avec les décrets parus depuis	1
-Grille différente	0
Non	6

Pratiques des CPP par rapport aux projets de recherches proposés « soins courants » avant parution du décret relatif aux recherches portant sur des soins courants	
Attribution d'avis	2
Mise en attente des projets	2
Requalification des projets	1
Rejet des projets	0

Requalification de recherches portant sur des soins courants	
Oui	5
<u>Motifs :</u>	
-S'il s'agit d'une véritable recherche biomédicale et non de soins courants	1
-Absence de cadre juridique précis et lacunes de la législation entre 2004 et 2007	2
-Incompréhension de la législation, situation persistant après parution des décrets et arrêtés	2
-Si dans la recherche est envisagée une collection d'échantillons biologiques	1

Non	2
<u>Motifs :</u>	
-Du fait de l'exclusion des médicaments	1
-Le cadre réglementaire est clair	1

Avis défavorable sur une recherche portant sur un soin courant	
Oui	3
<u>Motifs :</u>	
-Notion de soin de pratique courante non démontrée, pertinence scientifique de la recherche faible, intérêt thérapeutique pour le patient incertain	1
-Champ de la recherche : « véritable » recherche biomédicale sous l'appellation RSC	1
-Information/consentement posant problème ou balance bénéfique/risque désavantageuse	1
Non	4
<u>Motifs :</u>	
-Echanges des CPP avec les chercheurs faisant progresser les dossiers de recherches	2
-Renvoi des dossiers vers les comités d'éthique hospitaliers lorsqu'ils ne sont pas du ressort des CPP	1
-Situation ne s'étant pas présentée au regard du nombre très réduit de demandes d'examen soumises	1

Modalités de traitement des dossiers « recherches portant sur soins courants » (procédure actuelle)	
Identique à celui des autres recherches biomédicales	2
-Strictement identique	1
-Identique dans la procédure d'expertise mais attention prioritairement portée sur le champ de l'étude et la protection des personnes	1
Différent	5
-Expertise simplifiée, mais analyse identique	2

-Vérification de la qualification (contraintes et risques négligeables, modalités de surveillance)	2
-Vérification de l'information et éventuellement du consentement	1

Éléments indispensables intervenant dans la discussion des dossiers portant sur les soins courants	
Le champ de la recherche et son adéquation avec la loi	4
La sécurité du patient, les risques encourus et l'absence d'explorations « supplémentaires »	4
L'information donnée au patient et son consentement	2
La pertinence de la recherche, sa cohérence et la méthodologie utilisée	2
La compétence des chercheurs dans la discipline de l'étude	2
Le respect de l'éthique de la recherche	1

Exposition des participants aux recherches portant sur les soins courants à un risque spécifique	
Oui	3
-Le risque (scientifique ou éthique), même minime, existe et le CPP doit évaluer le degré de ce risque	2
-Il existe un léger risque dans le traitement des données	1
Non	4
-Le risque pour ce type de recherches est insignifiant mais le CPP a pour rôle de le vérifier	2
-Risque uniquement s'il s'agit d'un soin courant ne faisant pas l'objet d'un consensus professionnel ou si les pratiques sont dangereuses	1
-Les risques encourus sont inhérents au soin et non à la recherche	1

Possibilité que deux CPP aient un point de vue contraire sur la qualification d'une même recherche	
Oui	7
-Interprétation de la loi différente d'un CPP à l'autre	2

-A l'époque du « flou juridique » entre la promulgation de la loi et la parution des décrets et arrêtés	2
-Fonctionnements très variables des CPP	1
-Non spécifique des soins courants	1
-D'autant plus concernant les soins courants du fait de l'existence d'une information mais pas de consentement	1
Non	0

Perception de l'absence de formulaire de consentement à faire signer par le patient pour les recherches portant sur des soins courants	
-Approprié, la procédure pour les recherches portant sur des soins de pratique courante devant être allégée	3
-Inapproprié, toute recherche sur l'homme devant être librement consentie en donnant lieu à un consentement libre et éclairé / Une information sans consentement n'a pas de sens	4
-Cette question illustre bien le flou qu'a introduit cette catégorie de recherches à l'interface du soin et de la recherche et le soin	1
-Nuance : la loi actuelle autorise la signature d'un consentement si des examens supplémentaires sont effectués sur le patient	1
-Risque de perturber le patient qui bien que ne signant rien sait qu'il encourt tout de même un risque, aussi minime soit-il	1

Intérêt des recherches portant sur des soins courants	
-Évaluation des pratiques professionnelles	4
-Progrès de la science par la comparaison de stratégies et de techniques thérapeutiques	3
-Allègement de la procédure d'examen par le CPP	2
-Suppression de la frontière ambiguë distinguant recherche et soin voulue par la loi Huriet	2
-Assurance qualité	1
-Proposition : ce type de recherches devrait inclure celles sur les médicaments	2
Bénéficiaire(s) :	
-Les patients	7
-Les médecins	4
-La recherche et la science	3

Risques encourus	
-Aucun pour le patient, la question du risque ne se posant pas, par définition, pour cette catégorie	4
-Faible risque pour le patient mais il existe	1
-Le risque encouru par le patient est variable et dépend du soin courant sur lequel porte la recherche	2
-Risque de contentieux en raison de l'absence d'assurance	1
-Risque de pervertir le système en faisant valider un soin courant plutôt qu'un autre avec une faible rigueur d'évaluation	1
-Risque relatif à la question du consentement	1
<u>Risques encourus par :</u>	
-Les patients	3
-L'investigateur	1
-Le CPP	1

Rappel systématique sur les avis favorables des obligations légales en termes de déclaration des registres relatifs aux fichiers de données individuelles constitués pour la recherche (CNIL, CCTIRS)	
<u>Oui</u>	5
>CNIL	5
-Systematiquement	3
-Pas systématiquement	2
>CCTIRS	0
<u>Non</u>	2
-Non obligatoire pour les recherches sur les soins courants	2

Rôle des CPP dans les recherches observationnelles

-Aucun : CPP incompétent, hors du champ de la loi	7
> <u>Si demande d'examen</u> :	
-Réorientation vers les comités d'éthique hospitaliers	1
-Pas de réponse / rejet de la demande	1
-Avis CPP dans le cas des publications internationales	1
-Proposition de rôle sur les recherches observationnelles au regard du grand nombre de demandes d'avis et pour une meilleure régulation de la recherche clinique	4

Annexe 4:

Retranscription de l'entretien réalisé avec le Pr. Claude HURIET:

KB: -Monsieur le Professeur Huriet avez-vous participé aux débats sur la rédaction de la loi de Santé Publique de 2004 ?

CH: -Non et celà m'a surpris !

KB: -Pourquoi ?

CH: -Et bien parce qu'il y a eu l'élaboration de la directive européenne qui a quand même été largement inspirée de la loi française, puis appliquée. Jamais auditionné par quiconque, c'est quand même une chose qui aurait pu être portée à connaissance. Pas d'audition non plus pour les travaux parlementaires. C'est quand même un peu dommage, pas pour moi...mais il y a quand même un certain nombre d'inconvénients qui apparaissent maintenant dans l'application, qui gênent bien les comités de protection des personnes. Peut-être que j'aurais pu éclairer, tout au moins, sur les risques que comportaient de telles dispositions.

KB: -Comment voyez-vous l'évolution législative sur la recherche biomédicale ? par rapport à la nouvelle typologie ?

CH: -Les RSC ne doivent pas entrer dans une catégorie dite de « recherches ».

KB: -Cette catégorie sur les soins courants n'était-elle donc pas « légitime » ?

CH: -Non, ça n'est pas de la recherche! Il n'y a rien d'innovant !

KB: -Comporte-t-elle moins de risques ?

CH: -Pour moi c'est une démarche d'évaluation, c-à-d que tout acte médical part dans le sens d'une recherche de qualité. Il faut faire des essais et comparer, nous sommes donc dans une démarche d'évaluation des pratiques, de comparaison, ça n'est pas de l'innovation. Et la protection des personnes dont on finit par oublier que c'est quand même l'objet premier de la loi n'est pas en cause, en tout cas pas de la même façon que par rapport à une RBM au sens classique .

KB: -Concernant la protection justement, on est informés, on peut s'opposer et en même temps, on n'a pas besoin de consentir, le patient ne signe pas de formulaire de consentement...

CH: -Pour les recherches dites interventionnelles ?

KB: - Pour les recherches sur les soins courants.

CH: -...

KB: -C'est normal selon vous ?

CH: -Non, non car il y a une confusion qui se fait avec la loi dite sur les droits des malades dans laquelle toute démarche de soin, toute proposition de soin, tout diagnostic doivent faire l'objet d'un consentement informé, donc ça n'apporte rien. Le fait de parler de RNI avec l'intervention ou non des CPP me paraît vraiment nulle.

KB: -Dans quel sens ? pouvez-vous étayer un peu plus votre point de vue ?

CH: -C'est une disposition inutile et perverse car ça crée une complexité là où il n'y en a pas ! Si on part de cette évolution du texte, on avait contesté la distinction entre les recherches avec et sans bénéfice individuel direct : le lobby des chercheurs avec l'intervention négative de François LEMAIRE dans son rapport a servi pratiquement de fondements pour les modifications de la loi.

Dans l'élaboration de la directive européenne et la transposition de la loi française, c'est le rapport Lemaire qui a servi de texte de référence, qui, entre autres, contestait la distinction entre les recherches avec et sans bénéfice individuel direct.

Maintenant on est embarrassés mais il fallait s'y attendre. Les difficultés des CPP viennent du fait qu'on leur demande d'interpréter des dispositions qui sont ininterprétables parce que totalement incohérentes.

KB: -Justement, de mes interviews avec les présidents de CPP, une difficulté revient dans tous les discours : les notions d'*interventionnel* et de *non interventionnel* font débat. Qu'en pensez-vous ?

CH: -Celà était prévisible !

KB: -Autre question soulevée par les présidents de CPP : les termes utilisés dans les énoncés de la loi, du décret et de l'arrêté ne sont pas repris dans la même formulation. Que pensez-vous de la conception des textes réglementaires ?

CH: -Il serait intéressant d'interroger là-dessus les instances administratives, la Direction Générale de la Santé, éventuellement aussi pour motiver des parlementaires qui ont laissé passer des dispositions législatives, dans une certaine indifférence, car en plus des modifications de la loi, elles étaient inscrites dans la loi santé Publique de 2004, qui est un monument. Ces dispositions modifiant la loi de 1988 sont intervenues à la fin d'un texte volumineux, complexe et on pouvait bien prévoir, connaissant un peu le travail parlementaire, qu'arrivant après une loi qui comportait quelques centaines d'articles (un peu plus de 100 articles), on n'a pas été très regardants, on a transposé finalement et on a repris le texte du projet de loi. Et maintenant il faudrait interroger les responsables de ces incohérences pour savoir comment on peut arriver à ces aberrations.

Je suis « méchant » mais que voulez-vous que je vous dise ? Cette confusion était prévisible, elle est inhérente au texte, et alors maintenant comment va-t-on s'en sortir? Je n'en sais rien! Vous avez des comités de protection des personnes qui finalement ne s'appuient pas là-dessus.

KB: -Selon vous donc la situation d'impasse transitoire qui a suivi la promulgation de la loi a-t-elle pu contribuer à déstabiliser les CPP ?

CH: -A mon avis, oui. Mais je suis parti pris, même si je n'ai pas été directement impliqué, ce n'est pas une question d'amour-propre blessé, on continue largement de parler de la loi Huriet, c'est simplement que j'y tiens à cette loi, qu'elle s'appliquait plutôt pas mal et que les modifications apportées rendent son application beaucoup plus incertaine. C'est cela mon inquiétude.

KB:-Si au contraire on avait sollicité vos conseils, quelles auraient pu être vos propositions ?

CH: -Premièrement de maintenir la distinction entre les recherches avec et sans bénéfice en changeant l'intitulé, ce qu'on avait dit d'ailleurs avec Sérusclat, car « avec bénéfice » cela sous-entendait que la personne incluse dans le protocole pouvait espérer bénéfice pour elle. Il fallait donc reprendre la formulation du Comité Consultatif National d'Éthique de 1984 ou 1985 en « bénéfice potentiel ». En tout cas, j'aurais certainement contesté, je me serais opposé, si j'avais été encore au Parlement, à étendre inconsidérément le concept de « recherche » à des pratiques courantes qu'il s'agit d'évaluer pour progresser, parce que la protection des personnes n'était pas en cause. J'aurais certainement opposé des arguments à cette distinction. Étant donné que ces recherches n'exposent pas à un risque particulier (RSC).

KB: -Les défenseurs des nouvelles dispositions sur les recherches argüent du fait qu'avec la loi Huriet, toutes les recherches étaient soumises à la même réglementation alors qu'ici la procédure est plus allégée pour les recherches portant sur les soins courants...

CH: -Cela dépend de ce qu'ils entendent par le terme de « recherche ». Le risque est inhérent au soin et non à la recherche. L'intitulé est clair là-dessus. RSC et RNI : y a-t-il un protocole sur un RSC ? Si oui, cela signifie qu'il y a autre chose qu'une comparaison, si on prend 2 catégories de patients, qu'on fait des soins différents...le CPP étudie l'information/consentement.

C'est important que vous fassiez un mémoire et que vous montriez que vous ne vous en sortez pas. Cela montrera que le système est ingérable. Qu'un système soit complexe, si c'est pour avoir un bénéfice tel le renforcement de la protection des personnes, pourquoi pas ? Finalement, involontairement il y a eu démolition.

KB:-Qu'est-ce-que la loi de 2004 a changé selon vous? Par rapport à la loi Huriet ?

CH: -Elle n'a certainement pas été plus protectrice, elle a introduit une complexité supplémentaire sans qu'il y ait un bénéfice en termes de protection des personnes. Elle complique la tâche des CPP, dont j'aurais souhaité, au minimum, qu'on parle de comités de protection des personnes dans la recherche.

Les CPP dysfonctionnent, et je pense qu'il peut y avoir une démotivation des membres des comités, je ne le sens pas encore, devant une tâche qui devient délicate. Insatisfaction, inquiétude donc et absence totale de justification, pour ma part, des modifications apportées à la loi Huriet.

KB: -Et par rapport à l'interface recherche/soin que vos « détracteurs » trouvent ambiguë ?

CH: -S'il y a ambiguïté, elle n'est en tout cas pas levée par les nouvelles dispositions ! L'ambiguïté qu'on reproche à la loi Huriet concernant la pratique de soin et la pratique de recherche existait sans doute, elle n'a cependant non seulement pas été levée mais on a en plus créé une autre ambiguïté sur laquelle tout le monde est d'accord, cette apparition de nouvelles catégories. Pour moi c'est attristant. Je crains que l'expérience qui se fait...on ouvre en ce moment le chantier de la révision de la directive européenne, je ne suis pas plus associé que la 1ère fois. Va-t-on étendre le champ de la directive à autre chose qu'aux médicaments? Je n'en sais rien. On apporte des éléments de réponse mais pas toute la réponse. Concernant la personne incluse dans un protocole et qui espère tirer un certain bénéfice pour sa santé, en néphrologie par exemple, la recherche sur un antibiotique ne peut pas bénéficier au patient dialysé non infecté, elle est néanmoins nécessaire.

Recherche sur soins courants = Recherche interventionnelle.

A la question si des solutions aux problèmes de qualification de ces recherches ont été apportées? Je réponds clairement non.

Votre mémoire peut être utile dans l'alerte en direction des pouvoirs publics et universitaires.

Utile....pour montrer les inconvénients et les risques....

Il y aura en décembre 08 un colloque au Sénat, j'ai demandé au président du Sénat d'organiser une journée sur les 20 ans de la loi Huriet, sur le thème. Une audience. Mais là je crains que....

Il y a eu un tel refus de prendre en considération tout ce qui pouvait toucher aux dispositions que je n'espère plus rien. Je vous déçois peut-être?

KB: -Non, non, bien au contraire, nous souhaitons avoir votre avis sur la question. Je vous remercie infiniment de nous avoir accordé cet entretien.

Annexe 5 :

RÉCAPITULATIF DES AVIS RENDUS PAR LES CPP PARTICIPANT A LA RECHERCHE

	CPP1	CPP2	CPP3	CPP4	CPP5	CPP6	CPP7	TOTAL
NT RSC	25	6	4	4	4	4	7	54
AF	12	6	4	2	1	2	6	33
AD	0	0	0	0	2	0	0	2
R	11	0	0	2	1	2	1	17

**TABLEAU 1: TABLEAU RÉCAPITULATIF DES AVIS RENDUS PAR
LES 7 CPP PARTICIPANT A L'ETUDE**

NT RSC : Nombre total de dossiers de recherches portant sur les soins courants reçus

AF : Nombre d'avis favorables

AD : Nombre d'avis défavorables

R : Nombre d'avis de requalification

CPP1

AVIS FAVORABLES	AVIS DEFAVORABLES	AVIS DE REQUALIFICATION	NOMBRE TOTAL
2	0	2	4

**TABLEAU 2: QUALIFICATIONS DES DOSSIERS REÇUS SUR LA PERIODE
ALLANT DE 9/2005 AU 21/4/2008**

CPP 2

AVIS FAVORABLES	AVIS DEFAVORABLES	AVIS DE REQUALIFICATION	NOMBRE TOTAL
6	0	1	7

TABLEAU 3 : QUALIFICATIONS DES DOSSIERS REÇUS SUR LA PERIODE ALLANT DE 1/2006 AU 21/4/2008

CPP3

AVIS FAVORABLES	AVIS DEFAVORABLES	AVIS DE REQUALIFICATION	NOMBRE TOTAL
2	0	2	4

TABLEAU 4 : QUALIFICATIONS DES DOSSIERS REÇUS SUR LA PERIODE ALLANT DE 2/2006 AU 21/4/2008

CPP 4

AVIS FAVORABLES	AVIS DEFAVORABLES	AVIS DE REQUALIFICATION	NOMBRE TOTAL
1	2	1	4

TABLEAU 5 : QUALIFICATIONS DES DOSSIERS REÇUS SUR LA PERIODE ALLANT DE 3/2006 AU 21/4/2008

CPP 5

AVIS FAVORABLES	AVIS DEFAVORABLES	AVIS DE REQUALIFICATION	NOMBRE TOTAL
4	0	0	4

**TABLEAU 6 : QUALIFICATIONS DES DOSSIERS REÇUS SUR LA PERIODE
PERIODE ALLANT DE 3/2007 AU 21/4/2008**

CPP 6

AVIS FAVORABLES	AVIS DEFAVORABLES	AVIS DE REQUALIFICATION	NOMBRE TOTAL
6	0	0	6

**TABLEAU 7 : QUALIFICATION DES DOSSIERS RECUS SUR LA PERIODE
ALLANT DU 11/5/2007 AU 21/4/2008**

CPP 7

AVIS FAVORABLES	AVIS DEFAVORABLES	REQUALIFICATIONS	EN ATTENTE	HORS-CHAMP
12	0	11	0	2
TOTAL		25		

**TABLEAU 8 : QUALIFICATIONS DES DOSSIERS RECUS SUR LA PERIODE
ALLANT DU 1/3/2005 AU 26/5/2008**