

**UNIVERSITE René Descartes PARIS 5**  
**Faculté de médecine de paris 5-site Necker**  
Laboratoire d’Ethique Médicale et de Médecine Légale

## **THESE**

pour obtenir le grade de

**DOCTEUR de la FACULTE de MEDECINE de PARIS 5**

Ecole doctorale : droit, gestion et relations internationales

Discipline : éthique médicale et biologique

Présentée et soutenue publiquement

par

Mademoiselle Isabelle FAURIEL

Le 15 décembre 2004

*Titre :*

**LEGITIMITE DES AVIS RENDUS PAR 19 CCPPRB : ETUDE DE LEUR  
FONCTIONNEMENT RESPECTIF, DES CONCEPTS UTILISES ET  
DES TYPES D’ETHIQUE DE LA DISCUSSION EMPLOYES**

*Directeur de Thèse*

Monsieur le Professeur Christian HERVE

Directeur du laboratoire d’Ethique Médicale et de Médecine Légale

## **JURY**

Monsieur Professeur Didier GOSSET  
Madame le Docteur Anne-Marie DUGUET  
Monsieur le Professeur Henry COUDANE  
Monsieur le Professeur Claude HURIET  
Monsieur le Professeur Olivier JARDE  
Monsieur le Professeur Jean-François MATTEI  
Monsieur le Docteur Grégoire MOUTEL

*Président*  
*Rapporteur*  
*Rapporteur*  
*Examineur*  
*Examineur*  
*Examineur*  
*Examineur*

## **REMERCIEMENTS**

### **A Monsieur le Professeur Didier GOSSET**

Je lui suis très reconnaissante de présider le jury de cette thèse et ainsi de me faire participer au développement de la recherche en éthique au sein de la discipline médecine légale et droit de la santé.

### **A Madame Anne-Marie DUGUET**

Merci de l'honneur que vous me faites d'être rapporteur de ce travail et, au terme de celui-ci, je vous remercie de vos conseils prodigués tout au long de l'étude.

### **A Monsieur Henry COUDANE**

Je vous remercie de votre travail en tant que rapporteur de cette thèse et de votre confiance dans les travaux de recherche effectués au sein du Laboratoire d'Ethique Médicale.

### **A Monsieur Claude HURIET**

C'est pour moi un honneur que vous soyez dans le jury, car vous êtes le précurseur de la loi qui a permis l'encadrement de la recherche biomédicale en France.

### **A Monsieur Christian HERVE**

Vous m'avez fait l'honneur d'être le directeur de cette thèse. Merci pour votre soutien tout au long de ces années, et, notamment, lors de la réalisation de ce PHRC. Vous avez pu être disponible pour me guider sur les chemins de la réflexion éthique. Merci de m'avoir accueillie dans votre équipe.

### **A Monsieur Olivier JARDE**

Je vous remercie de participer au jury, vous qui avez participé aux débats parlementaires de la révision de la loi de protection des personnes et de soutenir la démarche collective du laboratoire d'Ethique Médical en siégeant dans ce jury.

### **A Monsieur Jean-François MATTEI**

La lecture des rapports et des lois dont vous avez été l'initiateur ont largement contribué à l'élaboration de cette réflexion. Cette thèse s'inscrit de plus dans un rapprochement entre le Laboratoire d'Ethique Médicale et de Médecine Légale et l'Espace Ethique

Méditerranéen que vous dirigez. Nous vous remercions d'avoir accepté de participer dans le jury.

### **A Monsieur Grégoire MOUTEL**

Merci de m'avoir intégrée dans l'équipe et merci de vos conseils (toujours judicieux) pour l'élaboration et l'organisation de mon travail. Je vous suis reconnaissante de votre disponibilité pour effectuer ma formation.

**A la conférence nationale des CCPPRB et à son Président, Monsieur Chappuis**, pour son appui pour ce projet de recherche et a permis son plein épanouissement.

**Aux CCPPRB qui ont participé à ce projet et à leurs présidents.** Nous remercions les CCPPRB qui ont participé à ce travail et leurs présidents au moment de l'étude: le CCPPRB d'Aulnays sous Bois (Président: Dr Herman), le CCPPRB de Bichat Claude Bernard (Président: Dr Gruat), le CCPPRB de Brest (Président: Dr Guedes), le CCPPRB de Champagne Ardenne (Président: Dr Fessard), le CCPPRB de Cochin (Président: Pr Dutilleux), le CCPPRB de Créteil Henri Mondor (Président: Pr Galactéros), le CCPPRB de Dijon (Président: Pr Bedenne), le CCPPRB du Kremlin Bicêtre (Président: Pr Hayat), le CCPPRB de Lille (Président: Pr Hatron), le CCPPRB de Lyon B (Président: Dr Chappuis), le CCPPRB de Marseille 2 (Président: Dr Bouvenot), le CCPPRB de l'Hôtel Dieu (Président: Dr Frija), le CCPPRB de Necker (Président Pr Hervé), le CCPPRB de la Pitié Salpêtrière (Président: Dr Aguetta), le CCPPRB de Rhône Alpes du Centre Régional de Lutte contre le cancer Léon Bérard (Président: Dr Espinousse), le CCPPRB de Saint Louis (Président: Dr Cussenot), le CCPPRB de Strasbourg 1 (Président: Pr Wolff), le CCPPRB de Toulouse 2 (Président: Dr Duguet), le CCPPRB de Tours (Président: Dr Bertrand), le CCPPRB de Versailles (Président: Dr Advenier).

Je remercie aussi les secrétaires des CCPPRB pour leur disponibilité pour rassembler des documents à étudier, les membres des comités et en particulier ceux qui ont participé aux entretiens.

**A l'équipe du laboratoire d'Ethique Médicale**, pour son dynamisme intellectuel, qui a su créer, quel que soit l'endroit, un lieu accueillant et chaleureux. Merci en particulier à Rémy pour sa lecture pertinente, Nathalie pour ses conseils précieux, à Ingrid pour ses connaissances juridiques, à Martine pour ses avis, à Luc pour ses conseils méthodologiques, à Jean-Christophe pour ses remarques.

**A l'équipe de la polyclinique de Nanterre** pour sa compréhension lors de l'écriture de cette thèse et son efficacité dans le travail qui m'a permis de trouver le temps pour achever ce travail. Merci, en particulier, aux internes, Kim et Corinne et à Maya.

**A ma famille, mes parents** pour leurs conseils et leur aide, toujours précieux, et pour leur amour. A mon frère Olivier, sa compagne Murielle et leur petite Noémie pour leur soutien. A mes « cousins de la Drôme ».

**A mes amis**, qui savent m'apporter leur réconfort et leur aide dans les moments heureux et moins heureux , en particulier: Olivier, Cathy et Edmond, Bouchra, Odile, Luc et Fabienne, Jean et Lucie, Monique et Marc, Marie Christine, Caroline.

# **PLAN**

## **INTRODUCTION**

*Page 15*

## **PREMIERE PARTIE :**

*Page 17*

### **HISTORIQUE DE LA REGULATION DE LA RECHERCHE BIOMEDICALE**

#### **I. La naissance de la médecine expérimentale : des procédures concernant la protection des personnes variables selon les chercheurs - *page 18***

**I.1.** La recherche médicale : la méthode empirique et la méthode expérimentale – *page 18*

**I.2.** Avant Claude Bernard : une médecine empirique dogmatique – *page 18*

**I.3.** L'attitude expérimentale et ses exigences de rigueur scientifique – *page 19*

**I.4.** Un premier organe de contrôle de la validité des travaux du chercheur : l'Académie de Médecine – *page 20*

#### **II. Le tournant dans l'autocontrôle des chercheurs : le code de Nuremberg ou l'émergence du malade en tant que participant à la recherche et l'établissement de règles dans l'établissement des protocoles – *page 22***

**II.1.** Dès le début du XX<sup>e</sup> siècle, la fragilité de l'autocontrôle des chercheurs apparaît – *page 22*

**II.2.** Le procès de Nuremberg met en évidence la nécessité absolue de fixer des règles éthiques pour aider les chercheurs.- *page 22*

### **III. L'insuffisance des règles du Code de Nuremberg : l'émergence de comités dans la régulation de la recherche : les déclarations internationales de l'Association Médicale Mondiale – page 26**

**III.1.** Les règles du Code de Nuremberg se révèlent vite insuffisantes pour protéger des abus de la recherche- *page 26*

**III.2.** La déclaration d'Helsinki constitue un progrès décisif dans le contrôle de la recherche médicale – *page 27*

**III.3.** L'émergence de la société civile dans la régulation de la recherche : les IRB (Institutional Review Board) – *page 31*

## **DEUXIEME PARTIE**

### ***Page 35***

## **LA LEGISLATION FRANÇAISE**

### **I. Le contexte de la régulation de la recherche en France – page 35**

**I.1.** Les premiers comités d'éthique, anglo-saxons, sont conçus dans une optique différente de ceux qui vont apparaître en France- *page 36*

**I.2.** L'émergence de la société civile : des comités d'éthiques hospitaliers au Comité Consultatif National d'Ethique (CCNE) – *page 36*

### **II. La nécessité de combler un retard juridique : les réflexions antérieures à la loi Huriet -Sérusclat– page 38**

**II.1.** L'avis du CCNE du 9 octobre 1984 sur « les essais de nouveaux traitements chez l'homme, réflexions et propositions » - *page 38*

**II.2.** Le rapport Braibant : une préparation de la loi – *page 41*

**II.3.** Une réflexion sur l'évolution du rôle des comités d'éthiques locaux dans la régulation de la recherche biomédicale : l'avis n°13 du CCNE sur les comités d'éthiques locaux – *page 44*

### **III. La législation française du 20 décembre 1988 sur « la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales » - page 46**

**III.1.** Le contexte de l'émergence de la loi du 20 décembre 1988 – *page 46*

**III.2.** La chronologie des débats parlementaires et l'adoption de la loi du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale – *page 47*

**III.3.** L'analyse de la loi – *page 48*

### **IV. Les travaux parlementaires postérieurs concernant l'application de la loi de 1988 – page 64**

**IV.1.** Le rapport de Jean-François Mattéi- *page 64*

**IV.2.** Le rapport de Monsieur le Sénateur Claude Huriet – *page 67*

**IV.3.** Les travaux universitaires : l'étude de l'avis de 36 CCPPRB concernant l'injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI) quant à la définition de la recherche biomédicale et de ses limites – *page 71*

## **TROISIEME PARTIE**

***Page 73***

### **LA METHODOLOGIE**

**I. La genèse de l'étude déposée au PHRC – page 73**

**II. Les objectifs de l'étude s'orientent autour de trois axes – page 75**

**III. Les réponses des experts du Ministère à la méthodologie initiale– page 76**

**IV. La construction de l'étude- page 77**

## **QUATRIEME PARTIE**

***Page 94***

### **LES RESULTATS**

**I. L'analyse prospective – page 95**

**I.1.** Les résultats globaux – *page 95*

**I.2.** La recherche biomédicale et ses limites (axe 1 de l'étude ) – *page 96*

**I.3.** Les critères de protection des personnes (axe 2 de l'étude) – *page 101*

**I.4.** Les procédures mises en place pour assurer la protection des personnes (axe 3 de l'étude)  
– *page 118*

**II. L'analyse rétrospective – page 151**

**II.1.** La difficulté de mettre en place une étude des avis non favorables – *page 151*

**II.2.** La période concernée par l'étude – *page 151*

**II.3.** Le nombre de dossiers étudiés – *page 152*

**II.4** Les types de dossiers étudiés - *page 155*

**II.5.** L'analyse des motifs justifiant les différents avis- *page 152*

## **CINQUIEME PARTIE**

*Page 158*

### **LA DISCUSSION**

#### **I. Critiques méthodologiques sur trois aspects de l'étude – page 158**

**I.1.** L'inclusion des CCPPRB- *page 158*

**I.2.** Les entretiens semi-directifs- *page 158*

**I.3.** L'observation en séance- *page 159*

#### **II. Depuis l'étude, menée en 2001, la loi française a subi un changement amenant à une évolution du concept de protection des personnes- page 160**

**II.1.** La loi Huriet-Sérusclat : une loi qui plaçait la protection des personnes au centre de la recherche - *page 160*

**II.2.** Une des conséquences : la difficulté à effectuer des recherches sur des populations jugées particulièrement vulnérables- *page 161*

**II.3.** La loi adoptée le 9 août 2004 vise à promouvoir la recherche dans une vision positive, qui était déjà présente en 2001 au sein des CCPPRB – *page 162*

**II.4.** Les comités de protections des personnes participant à des recherches en France : entre le principe de précaution et la gestion du risque – *page 162*

**II.5.** L'un des points essentiels de la loi du 9 août 2004 : la suppression de la distinction des recherches BID et SBID et, en conséquence, le risque d'une diminution de la protection des personnes – *page 165*

**II.6.** Une majorité de membres des CCPPRB se prononçait en 2001 pour une exclusion du champ de la loi des recherches comportant une prise en charge habituelle et peu d'invasivité physique ; la loi du 9 août 2004 va dans ce sens – *page 166*

**II.7.** Les difficultés pour les comités de se prononcer sur le rapport bénéfice/risque et sur les risques minimaux : l'exemple des Etats-Unis- *page 169*

**II. 8.** L'information et le consentement : le travail multidisciplinaire qui permet d'adapter la lettre d'information à la population participant à la recherche – *page 173*

**III. La difficulté d'assurer une place à la société civile au sein des CCPPRB**  
– *page 176*

**III.1.** Une représentativité effective difficile à assurer en France, comme ailleurs – *page 176*

**III.2.** Une faible représentativité des membres non scientifiques dans le nombre de rapporteurs – *page 178*

**III.3.** Au cours des séances : la difficulté de la mise en pratique de l'éthique de la discussion – *page 179*

**III.4.** L'augmentation des non-médecins dans les Comités avec la loi du 9 août 2004: l'entrée des associations de malades et le risque de conflits d'intérêts – *page 182*

**IV. Réflexions sur le type de régulation de la recherche effectuée par les CCPPRB et sur son évolution prévue par la loi du 9 août 2004** – *page 191*

**IV.1** Peu d'avis défavorables : la régulation des CCPPRB au niveau de la recherche s'effectue non pas dans un rôle de sanction mais dans un rôle éducatif vis à vis des investigateurs – *page 191*

**IV.2.** A travers l'analyse des critères scientifiques, le rôle de l'expertise au sein des comités et la vision qu'en donne la loi du 9 août 2004 – *page 192*

**IV.3.** L'ambiguïté structurelle entre les comités de protection des personnes (CPP) et l'Agence de la Biomédecine -- *page 195*

**IV.4.** Paradoxalement, la transposition de la directive européenne renforce la charge de travail des comités de protection des personnes – *page 196*

**IV.5.** Le danger de la bureaucratie comme régulateur de la recherche – *page 198*

**IV-6.** La nécessité d'une formation – *page 199*

**CONCLUSION**

*page 200*

**BIBLIOGRAPHIE**

*page 206*

# ANNEXES

## ANNEXE I

Déclaration de l'Association Médicale Mondiale adoptée par la 18<sup>ème</sup> Assemblée générale à Helsinki en juin 1964 et amendée par la 29<sup>ème</sup> Assemblée générale à Tokyo en octobre 1975, par la 35<sup>ème</sup> assemblée générale à Venise en octobre 1963, par la 41<sup>ème</sup> Assemblée générale à Hong Kong en septembre 1989, par la 48<sup>ème</sup> Assemblée générale à Somerset West en octobre 1996 et par la 52<sup>ème</sup> Assemblée générale à Edimbourg en octobre 2000 - *page 220*

## ANNEXE II

Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 (J.o. du 22 décembre 1988) modifiée selon la loi n° 90-86 du 23 janvier 1990 (J.o. du 25 janvier 1990), la loi n° 90-549 du 2 juillet 1990 (J.o. du 5 juillet 1990), la loi n° 91-73 du 18 janvier 1991 (J.o. du 20 janvier 1991), la loi n° 92-1336 du 16 décembre 1992 (J.o. du 23 décembre 1992), la loi n° 93-5 du 4 janvier 1993 (J.o. du 5 janvier 1993), la loi n° 94-89 du 01 février 1994 (J.o. du 02 février 1994), la loi n° 94-630 du 25 juillet 1994 (J.o. du 26 juillet 1994), la loi n° 96-452 du 28 mai 1996 (J.o. du 29 mai 1996), la loi n° 98-535 du 1<sup>er</sup> juillet 1998 (J.o. du 2 juillet 1998), la loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 (J.o. du 5 mars 2002). *Page 227*

## ANNEXE III

Outils méthodologiques : entretiens et grille d'analyse de la protection de la protection des personnes - *Page 264*

## ANNEXE IV

Grille de recueil des données concernant le fonctionnement théorique des comités – *Page 275*

## **ANNEXE V**

Résultats des entretiens – *Page 283*

## **ANNEXE VI**

Nombre de remarques positives et négatives dans les rapports des membres – *Page 312*

## **ANNEXE VII**

Remarques effectuées en séance – *Page 324*

## **ANNEXE VIII**

Discordances entre le discours des membres aux entretiens et leurs rapports écrits – *Page 350*

## **ANNEXE IX**

Discordances entre les rapports dits et écrits – *Page 360*

## **ANNEXE X**

Remarques des rapporteurs non scientifiques – *Page 366*

## **ANNEXE XI**

Nombre total de remarques (rapports et séances) par centre – *Page 376*

## **ANNEXE XII**

Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé – *Page 382*

## **ANNEXE XIII**

Documents issus de la brochure « Le Médicament en France ». Données 2003- *Page 404*

## INTRODUCTION

L'objectif de cette thèse est d'analyser le fonctionnement des organes de régulation de la recherche en France que sont les Comités de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPPRB) au travers trois thèmes :

- la définition de la recherche biomédicale et ses limites d'application,
- les critères utilisés pour assurer la protection des personnes participant à la recherche biomédicale,
- les procédures mises en place par les comités pour analyser comment ils élaborent leurs avis.

Nous verrons dans une **première partie**, comment la nécessité d'un contrôle extérieur de la recherche s'est fait sentir.

A l'origine, les règles de conduite des chercheurs reposaient uniquement sur leur intégrité morale ; or, elles se sont avérées insuffisantes quand plusieurs recherches contrevenant aux règles éthiques de respect de l'être humain ont été connues.

Dans ce contexte, sont apparues des déclarations internationales qui ont émis des règles éthiques et scientifiques à respecter dans les protocoles de recherche. Malgré cet effort de régulation, de nouveaux exemples de recherches transgressant ces règles ont été portés à la connaissance du public. Ces transgressions ont montré l'insuffisance d'un contrôle non systématique de la recherche sans moyens coercitifs et dont l'application était laissée au libre arbitre individuel des déclarations des chercheurs.

Pour y remédier, ont été créés des comités pluridisciplinaires, d'abord dans les pays anglo-saxons, puis en France. Ils sont chargés d'analyser les protocoles de recherche avant leur application pratique. Dans notre pays, la pierre angulaire de la régulation de la recherche biomédicale était, au moment de l'étude, constituée par les CCPPRB.

Nous décrivons dans la **deuxième partie** la construction de la régulation de la recherche en France: de la création des comités d'éthiques locaux au Comité Consultatif National d'Ethique (CCNE), puis à la proposition de " loi relative aux essais chez l'Homme d'une substance à visée thérapeutique ou diagnostic " et aux débats parlementaires ayant conduit à

la « loi de protection des personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale », parue en décembre 1988 et ses décrets d'application.

Dans la **troisième partie**, nous décrivons la méthodologie de cette étude. Elle consiste à analyser :

- la définition de la recherche biomédicale et les limites de son application (au travers d'entretiens reprenant le corpus de connaissances des membres des CCPPRB et au travers de l'étude des avis non favorables),
- les critères de protection des personnes (définis par les membres en entretiens et appliqués dans les rapports, dans les séances et dans les motifs des avis non favorables),
- et enfin les règles de fonctionnement des comités et les procédures élaborées pour émettre un avis (analyse de l'activité du CCPPRB, analyse du travail des rapporteurs, et observation non participante aux séances).

Dans la **quatrième partie**, nous effectuerons une discussion de nos résultats au vue de la littérature nationale et internationale, de l'évolution récente des textes législatifs, due à l'application dans le droit français de la directive 2001/20/EC du Parlement Européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant « *le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques des médicaments à usage humain* ».

## PREMIERE PARTIE

### **HISTORIQUE DE LA REGULATION DE LA RECHERCHE BIOMEDICALE**

*Résumé : L'émergence de l'attitude expérimentale de la médecine fondant la recherche biomédicale **apparaît avec Claude Bernard en 1865, date de la parution de l' «Introduction à la médecine expérimentale ».***

*Avant lui, la pensée du monde médical reposait essentiellement sur l'enseignement dogmatique, l'intuition et les jugements personnels des chercheurs.*

*Avec l'attitude expérimentale, apparaît une méthodologie rigoureuse de l'essai.*

*Toutefois, ce progrès n'est que partiel car les patients ne sont pas alors vraiment impliqués dans la recherche ; de plus, l'absence de démarche systématisée laisse l'appréciation de la dangerosité de la recherche au libre arbitre du chercheur.*

*L'Académie de Médecine est, à l'époque, l'un des seuls organes, facultatif, de régulation et de jugement de la recherche par les pairs du chercheur. Elle ne dispose pas d'un pouvoir contraignant.*

*L'insuffisance de l'autocontrôle exercé par les chercheurs sur leurs travaux, sans règles éthiques claires et obligatoires, est évidente dès le début du XX<sup>ème</sup> siècle.*

*Le **procès de Nuremberg** va montrer le risque ultime de cette situation; les règles qui en émergent, rassemblées sous le nom de Code de Nuremberg, s'avèrent rapidement insuffisantes pour éviter de graves abus.*

*En 1964, la **déclaration d'Helsinki** apporte un progrès décisif dans la maîtrise de la recherche bio médicale en prévoyant sa régulation grâce à la présence d'un comité indépendant. Toutefois, les conditions d'ouverture de la composition de ce comité vers des membres choisis en dehors des pairs des chercheurs ne sont pas fixées réglementairement, laissant ainsi le champ libre à des risques de dérives. Elle fixe néanmoins des principes forts devant servir de référence au chercheur dans la conduite de ses travaux.*

***L'émergence de la société civile** dans la régulation de la recherche va s'effectuer en 1973 dans le monde anglo-saxon. A cette date, les principes sont clairement précisés ainsi que les règles éthiques concernant le respect des personnes, la « bienfaisance » et le principe de justice ; elles mettent la personne au centre de la recherche.*

# **I. La naissance de la médecine expérimentale : des procédures concernant la protection des personnes variables selon les chercheurs**

## **I.1. La recherche médicale : la méthode empirique et la méthode expérimentale**

L'émergence de la recherche biomédicale est due à **Claude Bernard**, au moment où le médecin commence à être capable de guérir et de soigner<sup>1</sup>.

Auparavant, la médecine était plutôt expectante, accompagnant et rassurant l'homme qui était malade. Avec cette possibilité de guérison, apparaît la démarche expérimentale dont le fondateur est **Claude Bernard**. Dans son livre « Problèmes et controverses : Etudes d'histoire et de philosophie des sciences », **Georges Canguilhem** situe en 1865 le tournant de la médecine vers l'attitude expérimentale. En effet, à cette date, paraît l'ouvrage de **Claude Bernard**, l'« Introduction à la médecine expérimentale<sup>2</sup> ». Il y définit l'attitude empirique comme étant celle qui consiste à regarder les cas, sans chercher à provoquer de nouvelles observations, à reproduire les routines apprises tant qu'elles ont l'air de marcher, sans s'interroger sur leur bien fondé, et, quand ces stratégies sont mises en échec, à innover de façon aléatoire. L'attitude expérimentale, elle, met en doute les idées reçues, n'admet pour vraies que des connaissances soigneusement confirmées par les faits et imagine des plans expérimentaux<sup>2-3</sup>.

## **I.2- Avant Claude Bernard : une médecine empirique dogmatique**

Avant **Claude Bernard**, la manière de penser du monde médical reposait sur un enseignement dogmatique. Les générations de nouveaux médecins souscrivaient, sans le remettre en cause, à l'enseignement de leurs prédécesseurs. Cette démarche non scientifique se retrouvait d'ailleurs également dans le recueil des données issues des soins qui s'effectuait de manière anedoctique<sup>4</sup>.

Les techniques méthodologiques ne sont pas à l'époque standardisées : les chercheurs effectuent leurs découvertes en appliquant des principes issus de leurs propres jugements scientifiques et de leurs intuitions.

**Canguilhem** cite, par exemple, la découverte de l'iode, utilisée dans le traitement des affections thyroïdiennes<sup>2</sup>. Elle a lieu fortuitement, grâce à deux chimistes **Clément** et **Désarmes**, appelés par un salpêtrier parisien qui cherchait à obtenir de la soude en grande quantité à partir des cendres de varech. Il produisait une substance qui corrodait massivement ses appareils métalliques. Les deux chimistes découvrirent de l'iode dans cet élément végétal. Un médecin genevois, le Dr **Condet**, soupçonne alors que l'iode est le dénominateur commun entre deux traitements connus existant à l'époque contre le goître : le fucus brûlé et l'éponge incinérée. Il écrit : « *Je soupçonnai que le principe commun entre l'éponge, dont nous nous servons avec succès ici contre le goitre et le fucus, dont j'ignorais les propriétés, pourrait être bien l'iode ; je l'essayai, avec infiniment de précautions, et je réussis. L'iode, mêlé avec du sucre, offrit de grands inconvénients ; je le prescrivis en friction. Je crus m'apercevoir que c'était une préparation qui agissait sur certains estomacs et alors le traitement devenait difficile. J'essayai l'hydrate de soude et aussi celui de potasse iodurée ; j'eus un plein succès. Une grande pratique m'avait fourni, pendant une année entière, un grand nombre et une infinité de cas : ma découverte faisait du bruit ; je la publiai, en lisant un mémoire à la Société helvétique, réunie à Genève (il est imprimé pour août 1820). C'était bien l'occasion, le goitre étant une maladie endémique dans notre patrie* ».

### **I.3. L'attitude expérimentale et ses exigences de rigueur scientifique**

Au XIX<sup>ème</sup> siècle, vont apparaître les découvertes thérapeutiques et, avec elles, la nécessité de pratiquer des recherches pour trouver le meilleur traitement curatif. Claude Bernard se donne une nouvelle règle de conduite :

- l'expérimentation est un devoir des médecins et des chirurgiens mais elle n'est possible que si le bénéfice pour le patient est escompté<sup>3</sup>,
- le droit d'expérimenter sur l'homme pour acquérir une connaissance n'est valable qu'à la condition stricte que cela n'entraîne « aucune souffrance ni aucun inconvénient chez le sujet expérimenté<sup>3,5</sup> ».

**Claude Bernard** mentionne: « *On a le devoir et le droit de faire des expériences sur l'être humain chaque fois qu'elles peuvent lui sauver la vie, le guérir ou lui procurer un avantage personnel. La moralité de l'acte médical et chirurgical consiste donc à ne jamais pratiquer*

*une expérience qui pourrait être nuisible dans quelque mesure que ce soit, même si ce résultat pouvait être très avantageux pour la science médicale, c'est-à-dire pour soigner d'autres malades<sup>6</sup> ».*

Cette exigence implique une méthodologie de l'essai rigoureuse, notamment dans la comparaison de deux traitements : *« l'expérience comparative exige donc, pour être valable, d'être faite dans le même temps et sur des malades aussi comparables que possible. On peut se faire de grandes illusions sur la valeur d'un traitement si l'on n'a pas recours à une expérience comparative. J'en rappelai seulement un exemple relatif au traitement de la pneumonie ; l'expérience comparative a montré en effet que le traitement de la pneumonie par la saignée que l'on croyait très efficace n'est qu'une illusion thérapeutique<sup>7</sup> ».*

Il y a lieu d'ailleurs de noter que des chercheurs appliquaient déjà des méthodes qui se situent dans l'esprit de l'attitude expérimentale telle que la décrit Claude Bernard.

Ainsi, la « Nouvelle encyclopédie de Bioéthique de l'Université » de **DeBoeck**<sup>5</sup> et l'« Histoire de la pensée médicale » de **Maurice Tubiana**<sup>7</sup> datent de 1747 la première utilisation de la méthode expérimentale : **James Lind** compare six remèdes (cidre, vitriol, vinaigre, eau de mer, oranges et citrons, préparation magistrale recommandée par un chirurgien) sur 12 marins souffrant de scorbut répartis en groupes de deux. En 1835, **Pierre CA Louis**, médecin à Paris à l'hôpital de la Charité, met en doute le principe des saignées, notamment en cas de pneumonie, en comparant l'évolution de deux groupes de patients, sans et avec saignée, et constate que l'évolution des deux groupes est équivalente.

#### **I.4. Un premier organe de contrôle de la validité des travaux du chercheur : l'Académie de Médecine**

Pendant des dizaines d'années, le jugement du chercheur sur ses travaux est fondé sur sa propre morale alors que **Thomas Percival** recommandait en 1803 dans un code d'Éthique destiné aux médecins anglais : *« les pairs doivent être consultés avant de se livrer à un essai sur des malades »<sup>5</sup>.*

Cette idée ne s'est pas imposée à l'ensemble du corps médical. Ainsi, **Charles Nicolle**<sup>8</sup> écrira encore en 1934: *« Quand l'enjeu de la partie est la prévention ou la guérison d'un mal, s'en remettre au savant est la seule ressource, la seule morale. On pourrait tenir un concile éternel d'incompétences sans trouver d'autre solution au problème. Une académie de savants*

*n'y parviendrait pas mieux. La solution ne relève que d'un tribunal, celui de la conscience de l'expérimentateur siégeant pour chaque cas ».*

Un organe de régulation du chercheur par les pairs est l'Académie de Médecine. Elle édicte parfois des recommandations à l'encontre des chercheurs mais sans contraintes réelles ni sanctions si elles ne sont pas suivies : ainsi, dans l'histoire de la chirurgie du goitre thyroïdien, **Canghilem** rapporte les échecs de deux chirurgiens, **Desault** et **Dupuytren**, dont les patients étaient morts des suites de l'extirpation de leur goitre. L'Académie de Médecine se prononce en 1850 contre cette technique chirurgicale. Néanmoins, les chirurgiens continueront à pratiquer les ablations en améliorant les techniques et les prises en charge des malades. Ainsi, en 1889, **Kocher** annonce qu'il en est à sa 250<sup>ème</sup> extirpation<sup>2</sup>.

L'Académie constitue un organe de recours pour les chercheurs : **Pasteur** demandera conseil le 6 juillet 1885 lorsqu'il devra pour la première fois appliquer à l'homme une méthode contre la rage, expérimentée avec succès chez les chiens. Les Académiciens considèrent alors la balance bénéfice/risque comme étant favorable en raison de la très haute probabilité de présence de la rage chez les participants et le pronostic mortel de cette maladie à l'époque<sup>9-10</sup>.

L'Académie constitue aussi un lieu où les chercheurs rendent compte de leurs succès : **Pasteur**, le 1<sup>er</sup> Mars 1886, rapporte son intervention sur 350 personnes avec 1 décès sans qu'il puisse véritablement incriminer le vaccin<sup>9-10</sup>.

## **II. Le tournant dans l'autocontrôle des chercheurs : le code de Nuremberg ou l'émergence du malade en tant que participant à la recherche et l'établissement de règles dans l'établissement des protocoles**

### **II.1. Dès le début du XX<sup>e</sup> siècle, la fragilité de l'autocontrôle des chercheurs apparaît**

La fragilité de l'autocontrôle des chercheurs a éclaté aux yeux de l'opinion publique au Procès de Nuremberg<sup>11</sup>.

Toutefois, auparavant, s'étaient déroulées des expérimentations contraires à l'éthique comme le mentionne l'ouvrage « La bioéthique, ses fondements et ses controverses »<sup>4</sup>. Un médecin russe, le Dr **Vikenty Veressayev** publie en anglais en 1916 ses mémoires : « Memoirs of a Physician »<sup>12</sup>. Il y décrit des expérimentations consistant à injecter des microorganismes syphilitiques ou gonorrhéiques chez des personnes vulnérables (vieillards, nourrissons, etc...), sans leur avoir demandé leur consentement. Ces expériences étaient pratiquées par des médecins en Allemagne, en France, en Russie, en Irlande et aux Etats-Unis. Pire, elles n'étaient pas effectuées dans la clandestinité mais au contraire publiées et les médecins chargés de ses expériences étaient respectés, ne rencontrant pas d'oppositions, ni de leurs pairs, ni de la presse médicale. Ce cautionnement était tel que **Veressayev**, dans son ouvrage<sup>12</sup>, incite la société à ne pas attendre l'éveil des consciences des chercheurs mais à « *mettre en place ses propres mécanismes de protection collective contre ces fanatiques de la science qui ont cessé de faire la distinction entre frères et cobayes...* ».

### **II.2. Le procès de Nuremberg met en évidence la nécessité absolue de fixer des règles éthiques pour aider les chercheurs.**

Comme le montre **Claire Ambroseli**<sup>13-14</sup>, le procès de Nuremberg pose non seulement question sur le fait que des médecins aient pu individuellement décider d'effectuer des actes aussi monstrueux sur l'être humain mais aussi sur l'embrigadement intellectuel du corps médical par la pensée eugéniste développée depuis de nombreuses années.

Dès le XIX<sup>e</sup> siècle, **Charles Darwin** élaborait des classes dans l'espèce humaine, selon leur résistance<sup>13</sup>. En 1883 apparaissait le terme « eugénisme » proposé par **Galton** et défini

comme « science de l'amélioration de la lignée, qui ne se limite pas aux questions judiciaires, mais qui, particulièrement dans le cas de l'homme, s'occupe de toutes les influences susceptibles de donner aux races les mieux douées un plus grand nombre de chances de prévaloir sur les races les moins bonnes<sup>13</sup> ». Cette pensée est ensuite véhiculée dans la communauté médicale avec une reconnaissance officielle en 1912 par la création en France de la Société française d'Eugénisme. Ainsi, comme l'écrit **Claire Ambroseli**, « quand l'Allemagne hitlérienne s'instaure, les politiques médicales qui vont s'engager trouveront un terrain préparé<sup>13</sup> ».

**Hitler** met en place une véritable politique eugéniste en utilisant comme exécutants des médecins baignés eux-mêmes depuis des décennies dans cette culture à tel point qu'ils vont s'approprier ses principes, les considérant comme des axes de soins inclus dans une véritable politique de santé publique<sup>13</sup>. **Claire Ambroseli** écrit : « Le 18 août 1939, une circulaire du ministère de l'intérieur demanda aux sages-femmes et aux médecins de signaler les enfants malformés; le 21 septembre une autre circulaire ordonna la déclaration obligatoire des établissements de santé. Chaque directeur reçut ensuite une nouvelle circulaire accompagnée de formulaires à remplir qui devaient recenser les pensionnaires en quatre groupes : ceux qui souffraient de certaines maladies, les pensionnaires de plus de cinq ans, les « fous criminels » et tous les étrangers ou autres. Une fois les formulaires de recensement établis, ils étaient envoyés à l'administration centrale à Berlin pour être examinés par les experts qui déterminaient d'une croix de couleur différente, rouge pour la mise à mort, bleu pour l'ajournement. Les formulaires positifs étaient envoyés à la société des transports qui transféraient les malades dans les instituts d'euthanasie. Les personnes ajournées faisaient l'objet d'enquêtes plus approfondies soit par la consultation des dossiers médicaux, soit par l'expertise d'une commission de contrôle<sup>13</sup> ».

La description de cette organisation méthodique montre la dangerosité d'une uniformité de pensée dictée par des pairs dans le cadre d'institutions de santé officielle et qui peut être ainsi plus facilement dévoyée.

Dans ce contexte, est rédigé le **code de Nuremberg** qui est centré sur les règles de conduite pour le sujet participant à des recherches non thérapeutiques<sup>6,15</sup>. Deux thèmes inter reliés orientent les 10 règles du code :

- le respect du sujet de recherche,
- les responsabilités du chercheur à son égard.

## Les dix règles du Code de Nuremberg<sup>6</sup>

<b>Le respect du sujet de recherche</b>	<b>les responsabilités du chercheur</b>
1. Le consentement volontaire du sujet humain est essentiel (règle 1).	1. Devoir de renseigner exactement et complètement (règle 1).
2. L'expérience doit éviter : - toute souffrance et tout dommage non nécessaires (règle 4) - tout risque de provoquer des blessures, l'invalidité ou la mort (règle 7)	2. Le chercheur ne doit pas tenter une expérience : - si elle n'a pas de résultats pratiques pour le bien de l'humanité - s'il y a une raison a priori de croire qu'elle entraînera la mort ou l'invalidité (règle 5) - les risques encourus ne devront jamais excéder l'importance humanitaire du problème que doit résoudre l'expérience envisagée (règle 6)
3. Le sujet doit être libre, pendant l'expérience, de la faire interrompre s'il estime avoir atteint l'état mental ou physique au-delà duquel il ne peut aller (règle 9).	3. Le scientifique chargé de l'expérience doit être prêt à l'interrompre à tout moment, s'il a une raison de croire que sa continuation pourrait entraîner des blessures, l'invalidité ou la mort pour le sujet expérimental (règle 10)
4. Le sujet ne doit pas être invité à une recherche que si elle s'inscrit dans une démarche scientifique rigoureuse (règles 2, 3 et 8)	4. La démarche scientifique exige que : - la recherche ne doit pas être pratiquée au hasard et sans nécessité (règle 2) - les fondements de l'expérience doivent résider dans les résultats d'expériences antérieures faites sur des animaux et dans la connaissance de la genèse de la maladie ou des questions à l'étude, de façon à justifier par les résultats attendus l'exécution de l'expérience (règle 3) - les expériences ne doivent être pratiquées que par des personnes scientifiquement qualifiées. La plus grande aptitude et une extrême attention sont exigées, tout au long de l'expérience, de tous ceux qui la dirigent ou y participent (règle 8)

En rupture avec les temps antérieurs où le médecin chercheur jugeait lui-même de ce qui devait être effectué pour ces malades, le code introduit le consentement volontaire du sujet au

point de départ de l'éthique de la recherche. Ces règles inscrivent l'éthique de la recherche dans le cadre des droits de l'Homme dont les Nations unies adopteront, en 1948, la déclaration universelle<sup>14-16</sup>.

### **III. L'insuffisance des règles du Code de Nuremberg : l'émergence de comités dans la régulation de la recherche : les déclarations internationales de l'Association Médicale Mondiale**

#### **III.1. Les règles du Code de Nuremberg se révèlent vite insuffisantes pour protéger des abus de la recherche**

En 1966, à peine une vingtaine d'années après le procès de Nuremberg, le Dr **Henry K. Beecher**, occupant la chaire de recherche en anesthésie de l'université d'Havard, publie dans le *New England Journal of Medicine*, un article répertoriant 22 recherches effectuées aux Etats-Unis<sup>4,6, 17</sup>. Comme exemple de ces recherches nous citerons :

- l'injection des cellules cancéreuses vivantes à des personnes âgées et séniles placées en institution pour éprouver leur résistance immunologique,
- la privation de pénicilline des syphilitiques d'un groupe témoin participant à une étude de très longue durée sur les effets d'autres médicaments,
- l'injection du virus de l'hépatite B à de jeunes résidents d'une institution psychiatrique de l'Etat de New York pour voir comment se développe la maladie et ainsi créer un vaccin (de toute façon, disait-on, ils allaient l'attraper),
- l'insertion d'un cathéter dans la vessie de vingt-six nouveau-nés de moins de quarante huit heures avec prise d'une série de radios de leur vessie se remplissant et se vidant.

Tous ces cas cités avaient été publiés dans les revues médicales les plus cotées. Elles avaient été réalisées avec l'accord de nombreuses autorités du pays : l'armée, les responsables de la Santé Publique de différents états des Etats-Unis, les administrations des hôpitaux universitaires les plus importants<sup>6</sup>.

De plus, comme le rapporte l'ouvrage d'**Hubert Doucet**, ces expériences ne constituaient qu'une partie des dérives. Ainsi, l'armée américaine avait donné des contrats de recherche pour étudier des techniques de lavage de cerveau. En 1993, le Département américain de l'énergie révélait qu'à la fin des années 1940, on avait administré, sans les en avertir, des pilules radioactives à des femmes enceintes qui bénéficiaient de soins gratuits à la clinique de l'Université Vanderbilt dans le Tennessee dans le but d'étudier les effets à long terme sur les

enfants. Ce même département portait à la connaissance du public des expériences incluant des enfants handicapés qu'on avait nourris avec une nourriture radioactive ; les parents avaient été prévenus dans ces termes: « *Nous sommes en train de sélectionner un groupe parmi nos patients les plus éclairés dont votre fils, pour un régime alimentaire spécial* ». Ainsi, un grand nombre de personnes n'avait donc pas eu d'explications sur les risques encourus, risques pouvant aller jusqu'au décès<sup>6</sup>.

A cette époque, la justification de ces recherches par le corps médical était centrée sur la difficulté d'obtenir un consentement véritablement éclairé au préalable. Le Dr **Beecher**, conscient de cette difficulté, mentionnait la nécessité dans une recherche, pour assurer la protection des personnes, de « *la participation d'un clinicien chercheur intelligent, averti, consciencieux, compatissant et responsable*<sup>6,17</sup> ».

### **III.2. La déclaration d'Helsinki constitue un progrès décisif dans le contrôle de la recherche médicale**

Dans ce contexte, a été conçue la déclaration d'Helsinki par l'Association Médicale Mondiale (AMM).

L'AMM est née en 1947 à Paris à l'initiative de la British Medical Association. Elle regroupe six fédérations (Afrique, Asie, Europe, Amérique latine, Amérique du Nord, Pacifique), elles-mêmes réunissant des associations nationales représentatives des médecins du pays et non inféodées au pouvoir politique ou à l'administration<sup>18</sup>. En 2001, **Bernard Glorion**, alors Président du Conseil de l'Ordre des médecins français, indiquait que 70 associations médicales nationales y adhéraient, ce qui représentait 3 millions de médecins. L'Association Médicale Française est composée de 12 personnes issues des Conseils de l'Ordre, de la Confédération des Syndicats Médicaux Français, de l'Association Générale des Médecins de France et du Sou Médical<sup>18</sup>.

La déclaration a été adoptée par la 18<sup>ème</sup> Assemblée générale à Helsinki en juin 1964. Elle a subi depuis plusieurs amendements lors de:

- la 29<sup>ème</sup> Assemblée générale à Tokyo en octobre 1975,
- la 35<sup>ème</sup> assemblée générale à Venise en octobre 1963,
- la 41<sup>ème</sup> Assemblée générale à Hong Kong en septembre 1989,
- la 48<sup>ème</sup> Assemblée générale à Somerset West en octobre 1996
- et de la 52<sup>ème</sup> Assemblée générale à Edimbourg en octobre 2000<sup>19</sup>.

Elle s'adresse aux médecins (*article 3*) et autres chercheurs engagés dans la recherche biomédicale (*article 1*).

La version définitive se présente en 3 parties avec en première partie les principes généraux de la recherche, en deuxième partie les règles d'application de cette recherche et en troisième partie les règles concernant la recherche au cours d'un traitement (**annexe I**) :

- **Première partie** : en introduction, est présenté le dilemme inhérent au médecin dans son travail: il doit promouvoir et préserver la santé de l'être humain (*article 2*) en sachant que tout acte de soins comprend des risques (*article 7*). Comme il doit exercer dans la plénitude de son savoir (*article 2*), il est obligé d'effectuer des recherches pour améliorer les méthodes diagnostiques, thérapeutiques et de prévention (*articles 4 et 6*).

Toutefois, cette recherche doit protéger au maximum la santé des participants, vulnérables, qui doit être la préoccupation première devant les intérêts de la science et de la société (*articles 5 et 8*). Enfin, les règles internationales énoncées dans la déclaration doivent prévaloir, y compris sur les dispositions nationales (*article 9*) et le protocole doit mentionner qu'il respecte les principes énoncés dans cette déclaration (*article 14*).

- **Deuxième partie** : elle énonce les principes fondamentaux applicables à toute forme de recherche médicale. Ainsi, la validité scientifique du protocole doit être assurée :

- par les pré requis consistant à l'étude des publications scientifiques et des expérimentations en laboratoires et sur l'animal (*article 11*),
- par l'écriture d'un protocole expérimental (*article 13*),
- par un encadrement assuré par des scientifiques compétents et pleinement responsables de l'étude (*article 15*).

Associée à la validité de la qualité scientifique du protocole:

- le protocole doit être examiné par un comité indépendant qui a le droit de suivre les recherches en cours (*article 13*),
- les conflits d'intérêts doivent être réduits au maximum : par l'indépendance du comité, par le fait que le comité doit être informé par l'investigateur du financement de l'étude, des moyens éventuels pour inciter les personnes à y participer (*article 13*),
- le médecin, dans tous les cas, doit protéger la vie, la santé, la dignité et l'intimité de la personne (*article 10*) ainsi que son équilibre physique et psychologique (*article 21*),
- les risques et les bénéfices escomptés doivent être évalués et le rapport bénéfice/risque doit être en faveur de la personne. Toutefois, la recherche sur les volontaires sains est possible à condition que l'importance de l'objectif recherché soit supérieure aux contraintes et aux risques encourus par le sujet (*articles 16, 17, 18, 19*),
- l'information doit être appropriée et complète sur les objectifs, les risques, les contraintes et le médecin doit s'assurer de sa bonne compréhension (*articles 20 et 22*),
- après l'information, le consentement écrit doit être obtenu de manière libre, c'est-à-dire sans pression (et obtenu par un médecin extérieur aux soins comme le précise l'*article 23*). S'il n'est pas écrit, il doit s'appuyer sur des témoins (*article 22*). Dans les protocoles concernant les personnes en état d'impossibilité juridique à consentir, il faut plusieurs conditions : le choix de cette population doit être justifié (*article 26*), la recherche doit leur apporter un bénéfice (*article 24*), il faut l'accord préalable du représentant légal (*article 25*).

Un dernier point concerne la publication scientifique : les investigateurs doivent veiller à être intègres dans l'exactitude de leurs résultats; les publications doivent concerner aussi bien les résultats négatifs et positifs et les conflits d'intérêt doivent être exposés. Les comités de lecture des publications ont leur responsabilité engagée s'ils laissent publier des études non conformes aux règles éthiques définies (*article 27*).

- **Troisième partie** : les principes applicables à la recherche médicale conduite au cours d'un traitement

Les principes énoncés auparavant s'appliquent à ce type de recherche mais il existe des principes additionnels. La protection doit être renforcée par le fait que :

- la recherche menée au cours d'un traitement n'est valable que dans un possible intérêt diagnostique, thérapeutique ou de prévention (*article 28*) si les méthodes établies dans

ces domaines sont insuffisamment efficaces (*article 32*). Il s'agit en quelque sorte du recours à l'innovation thérapeutique c'est à dire du recours à des méthodes non éprouvées ou nouvelles qui offriraient un espoir de sauver la vie, de rétablir la santé ou de soulager les souffrances du malade,

- les patients pourront à la fin de l'expérience bénéficier des moyens s'ils sont efficaces (*article 30*),
- la méthodologie doit être particulièrement rigoureuse et le traitement comparé au traitement de référence et, s'il n'y en a pas, à un placebo (*article 29*),
- le médecin devra expliquer la prise en charge au patient en différenciant celle liée aux soins et celle liée à la recherche tout en préservant la même relation médecin-malade si le patient refuse (*article 31*).

Enfin, les investigateurs se doivent de publier pour l'avancée des progrès de la prise en charge médicale des patients (*article 32*).

Ainsi, au travers de cette déclaration, transparait la nécessité de l'existence d'un comité indépendant intervenant dans la régulation de la recherche. La déclaration ne mentionne pas toutefois la composition de ce comité et on peut se demander si son caractère indépendant sous-entend la venue de non-médecins.

Elle traite, par rapport au Code de Nuremberg<sup>15</sup>, de la recherche au cours d'un traitement en proposant une protection renforcée chez les personnes sous traitement. La recherche doit avoir un intérêt scientifique et thérapeutique (*article 6*) mais les intérêts du sujet humain qui participe à la recherche doivent prévaloir sur ceux de la science et de la société (*article 5*).

La déclaration détaille les conditions de validité scientifiques et éthiques nécessaires à un protocole de recherche :

- au niveau éthique, il s'agit : de la balance bénéfice/risque (*article 5*) avec une évaluation entre les bénéfices et les contraintes d'une part et les avantages pour le sujet ou d'autres personnes d'autre part (*articles 7, 16, 18*), d'une information et d'un consentement écrit révoquant dont les contenus doivent être adaptés à la population évaluée (*articles 8, 2, 20, 21*).
- au niveau scientifique, le protocole doit se fonder sur des pré requis solides avec analyse de la littérature et sur des analyses en laboratoires pour assurer la sécurité du produit (*article 11*), les caractéristiques de la population choisie doivent être précises (*articles 8, 19*). Les principes méthodologiques doivent être rigoureux (*articles 11, 28*).

Assorties à cela, les conditions de la recherche doivent être optimales pour ne pas mettre en danger les participants tant au niveau des moyens (*articles 13 et 21*) que de la compétence des médecins qui encadrent la recherche (*article 15*). Enfin, l'entière responsabilité de la recherche revient à une personne médicalement qualifiée et non au sujet de la recherche, même consentant (*article 15*).

### **III.3. L'émergence de la société civile dans la régulation de la recherche : les IRB (Institutional Review Board)<sup>6</sup>**

Les National Institutes of Health (NIH) américains, organismes fédéraux finançant la recherche, avaient entrepris des démarches en vue d'effectuer des contrôles avant la publication de **K.H. Beecher**<sup>17</sup>. L'article de **K.H. Beecher** précipita les choses et amena à la création des IRB (Institutional Review Board), comités locaux composés de chercheurs et de profanes, chargés d'évaluer les projets des scientifiques d'une institution. Dès 1968, le Congrès Américain s'intéressa à l'éthique mais la première Commission Nationale pour la protection des sujets humains en recherche biomédicale ne fut créée qu'en 1973 en raison de la résistance des associations médicales qui ne souhaitaient pas que des non experts donnent leur avis dans la recherche biomédicale. Ce fut la National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. Elle était composée de 11 membres, provenant de divers secteurs de la société dont 5 scientifiques, maximum. Elle n'avait que des pouvoirs de recommandation.

Cette commission publie le « rapport **Belmont** » qui a une place importante dans l'historique de la régulation de la recherche biomédicale car il explique pour les chercheurs les règles de « bonne conduite » lors de l'écriture d'un protocole<sup>20</sup> :

1. Il définit pour la première fois le terme « recherche » comme « *une activité qui cherche à vérifier une hypothèse, à permettre de tirer des conclusions et, partant de là, d'élaborer un savoir généralisable ou d'y contribuer* ». La frontière entre les soins et la recherche réside donc dans l'absence de consensus lors d'une décision médicale : face à une pathologie, quand la communauté médicale est d'accord sur la conduite à tenir, le traitement cesse d'être une recherche et devient une pratique comprenant des « *interventions ayant pour unique objectif d'améliorer le bien-être de tel ou tel patient et dont on peut attendre une réussite*<sup>20</sup> ».

2. Il émet trois principes éthiques devant guider les chercheurs<sup>20</sup>. En effet le code de Nuremberg et la déclaration d'Helsinki ont fixé des normes mais n'ont pas établi les principes pouvant servir de référence dans des situations non prévues par la réglementation<sup>6</sup>.

1. Le respect des personnes : il se divise en deux exigences morales distinctes : reconnaître l'autonomie et protéger ceux dont l'autonomie est diminuée.

De ce principe découle le consentement libre et éclairé qui comprend :

- l'information : le rapport souligne la difficulté pour les médecins d'appliquer une norme concernant la nature de cette information : dans leur pratique de soins, ils ont pour habitude d'informer selon les consensus établis ; or là, dans un contexte de recherche, il n'existe pas de consensus.

Le rapport émet comme règle que l'information doit être la plus complète possible ; si elle est incomplète, cette restriction doit avoir une justification scientifique validée et les risques encourus par le sujet doivent être minimes.

- la compréhension de l'information: la compréhension du sujet auquel est délivrée une information avant une recherche biomédicale devrait être évaluée afin de déterminer si on doit recourir à un tiers de confiance. Dans ce cas, le tiers doit pouvoir observer au mieux la recherche pour évaluer l'intérêt de la personne concernée par la recherche: il doit avoir en effet les connaissances nécessaires pour l'avertir de se retirer de la recherche si ses intérêts sont compromis.

- le caractère volontaire du consentement : le rapport Belmont décrit toute une série de menaces potentielles sur la liberté du sujet (promesses de récompenses, manipulation d'un proche, sanctions promises, exclusion du système de soins) dont le chercheur doit avoir conscience pour assurer la liberté du consentement.

2. La bienfaisance, avec deux règles : ne pas faire de mal et augmenter le plus possible les avantages en réduisant le plus possible les préjudices. Le rapport souligne la difficulté pour le chercheur et le comité à évaluer le rapport

bénéfice/risque : il faut donc que ceux-ci considèrent ce rapport de la façon la plus objective et la plus scientifique pour acquérir un savoir-faire. L'ensemble des dommages doit être pris en compte que ce soient les dommages physiques, psychiques, légaux, sociaux et économiques.

Cinq grands principes sont énoncés concernant la justification de la recherche :

- a. La recherche doit comporter aucun traitement brutal ou inhumain des sujets humains.
- b. Les risques doivent être limités à ceux nécessaires pour que la recherche atteigne son objectif. L'expérience sur l'être humain doit être réalisée qu'en dernier recours.
- c. Le risque de détérioration grave de la santé de la personne doit être validé par les comités.
- d. Le choix des populations vulnérables doit être motivé par une validité scientifique.
- e. Les risques et bienfaits doivent être présentés de façon exhaustive pour que le consentement soit le plus éclairé possible.

3. Le principe de justice : il fait référence aux choix de personnes vulnérables dans les recherches dénoncées auparavant comme l'inclusion de personnes défavorisées à l'hôpital.

Ainsi, le “ rapport **Belmont** ” explique de façon plus approfondie les lignes éthiques de conduite qui doivent guider le chercheur dans l'établissement de son protocole.

## Pour résumer le rapport Belmont<sup>6</sup>:

<b>Le principe</b>	<b>L'application</b>
<p><b>Le respect des personnes</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. traiter les individus comme des agents autonomes</li> <li>2. protéger les personnes dont l'autonomie est diminuée</li> </ol>	<p><b>Le consentement éclairé</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. informer de manière appropriée le sujet potentiel</li> <li>2. la manière de divulguer est aussi importante que l'information elle-même</li> <li>3. le chercheur doit éviter d'influencer indûment le sujet ou le contraindre</li> </ol>
<p><b>La bienfaisance</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. protéger les personnes contre tout mal</li> <li>2. s'efforcer d'assurer leur bien être</li> </ol>	<p><b>L'évaluation de risques et des avantages</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. recueillir une information complète sur la recherche</li> <li>2. établir précisément les différents types de risque</li> <li>3. transmettre au sujet l'ensemble des risques et des bienfaits</li> </ol>
<p><b>La justice</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. équité dans le partage</li> <li>2. un fardeau ne doit pas être imposé indûment à un individu</li> </ol>	<p><b>La sélection des sujets</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. éviter de choisir uniquement des sujets « indésirables » pour faire une recherche risquée</li> <li>2. établir un ordre de priorité dans le choix des sujets</li> <li>3. si la recherche est risquée, éviter d'utiliser des populations vulnérables qui n'en profiteront pas</li> </ol>

## DEUXIEME PARTIE

### LA LEGISLATION FRANÇAISE

#### I. Le contexte de la régulation de la recherche en France

***Résumé :** À partir des années 1980, les processus sont en cours pour conduire à la mise en place d'un texte législatif régissant la recherche biomédicale.*

*Trois étapes essentielles ont été relevées dans ce cheminement :*

*Le « **Comité Consultatif National d'Ethique pour les sciences de la vie et de la santé** » (CCNE) est créé par décret en France en 1983.*

*Dans son avis d'octobre 1984, il définit les grands types de recherche (avec et sans bénéfice individuel), les grands principes en matière de méthodologie et de protection des personnes et les bases d'un contrôle par un comité d'éthique.*

*Le **rapport Braibant** va, en 1986, préciser et approfondir ces aspects. Il définit des règles générales en matière de consentement soumises à la recherche, de gratuité et d'évaluation du rapport avantage/risque selon les différentes catégories de personnes.*

*Il prône la création de comités d'éthique et il conclut en soulignant la nécessité d'un texte législatif.*

*Le 2 juin 1988, le Sénateur **Huriet** dépose au Sénat une proposition de loi relative aux essais chez l'homme d'une substance à visée thérapeutique ou diagnostique.*

*Face au nombreux comités d'éthique locaux qui se sont créés sans véritable régulation, le **CCNE**, en 1988 en pleine élaboration de la loi, éprouve la nécessité de préciser ce que devraient être leur composition, leur fonctionnement et leurs prérogatives notamment pour les protocoles de recherche.*

*Le 20 décembre 1988, la loi n° 88-1138, dite loi **Huriet-Sérusclat**, relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales, est promulguée.*

## **I.1. Les premiers comités d'éthique, anglo-saxons, sont conçus dans une optique différente de ceux qui vont apparaître en France**

La création des comités en France est inspirée du modèle anglo-saxon.

En témoigne cette anecdote rapportée par **Jean Bernard**, premier président du Comité Consultatif National d'Ethique (CCNE), dans un entretien : une revue anglo-saxonne lui demande avant publication, dans les années 60-70, l'approbation d'un comité d'éthique<sup>21</sup>. Un tel comité étant inexistant dans son hôpital, il se réunit avec ses collaborateurs pour en constituer un.

L'émergence plus précoce des comités dans le monde anglo-saxon tient au concept de l'autonomie et du consentement illustré par l'habeas corpus anglais : l'individu est au-dessus de tout (autorité royale, policière, administrative). Il prime sur tout autre considération, ce qui induit d'ailleurs un risque d'individualisme. L'origine de l'autonomie remonte au XIII<sup>ème</sup> siècle et à la conception individualiste de la liberté d'avoir des préférences singulières ; elle n'est donc pas universaliste mais individualiste: les conflits entre personnes autonomes ne se règlent pas par des lois universelles mais par la négociation contractuelle et jurisprudentielle dans laquelle le consentement éclairé est obligatoire<sup>22</sup>.

## **I.2. L'émergence de la société civile : des comités d'éthiques hospitaliers au Comité Consultatif National d'Ethique (CCNE)**

En France, la vision du respect de l'individu s'inscrit plus en conformité avec celle décrite par **Jean-Jacques Rousseau** dans le contrat social : l'autonomie est une valeur commune participant à la création d'un cadre collectif. Le médecin laisse l'autonomie au patient mais le consentement n'annule pas la responsabilité du médecin vis-à-vis de son patient, au contraire de ce qu'on pourrait craindre dans le modèle anglo-saxon<sup>23</sup>. **Manuel Wolf et Grégoire Moutel** précisent que le consentement vient en France du principe d'autonomie défini par **Emmanuel Kant** au XVIII<sup>ème</sup> siècle dans les fondements de la métaphysique des mœurs comme la faculté de se donner à soi-même la loi morale de son action. L'être humain autonome doit être considéré comme une fin en soi et non comme un moyen et ce principe est universaliste puisque cette autonomie implique la production de lois applicables à soi-même et aux autres<sup>22</sup>.

Ainsi, sur ces différents concepts, les comités d'éthiques hospitaliers apparaissent plus tardivement en France que dans les pays Anglo-saxons. Le 23 février 1983, le décret n°83-132 porte création auprès du ministre chargé à la Recherche et du ministre chargé de la Santé d'un Comité Consultatif National d'Ethique pour les sciences de la vie et de la santé. Il a pour mission de donner son avis sur les problèmes moraux qui sont soulevés par la recherche dans les domaines de la biologie, de la médecine et de la santé, que ces problèmes concernent l'homme, des groupes sociaux ou la société tout entière. Le comité est multidisciplinaire composé de médecins et non-médecins<sup>24</sup>.

## **II. La nécessité de combler un retard juridique : les réflexions antérieures à la loi Huriet-Sérusclat**

### **II.1. L'avis du CCNE du 9 Octobre 1984 sur « les essais de nouveaux traitements chez l'homme, réflexions et propositions »<sup>25</sup>**

Le CCNE est saisi par le secrétaire d'Etat auprès du ministre des Affaires sociales, chargé de la Santé, d'une demande d'avis sur les problèmes éthiques posés par les essais de médicaments chez l'homme.

Il étend sa réflexion dans l'avis rendu à l'ensemble des actes à visée curative, préventive ou diagnostique chez l'homme.

Dans son rapport, le CCNE justifie la nécessité de la recherche biomédicale par un « devoir d'essai » pour toute intervention (traitement, examens, etc.), mais dans le cadre de règles méthodologiques strictes :

- groupes de comparaisons avec double insu si nécessaire,
- étude de la physiopathologie du médicament incluant des volontaires sains.

Or, en France, la recherche sur volontaires sains n'est à l'époque « ni explicitement autorisée ni explicitement interdite », ce qui rend nécessaire une législation.

#### ***Définition de la recherche :***

Le CCNE mentionne que le rapport concerne les interventions à visée curative, préventive ou diagnostique, les expérimentations destinées à évaluer ces interventions, par une méthodologie appropriée.

### ***Critères de protection des personnes :***

Cinq conditions sont essentielles et doivent être remplies toutes chronologiquement pour valider le protocole et remplir les conditions de protection des personnes :

**a) l'obligation de pré requis** consistant en des expérimentations pharmacologiques et toxicologiques en laboratoires, sur plusieurs espèces animales,

**b) la valeur scientifique du projet**, fondée sur les connaissances au moment de l'écriture du protocole. Pour assurer cette qualité scientifique, l'essai ne peut être entrepris que sous la direction d'une équipe compétente comprenant au moins une personne qualifiée dans le domaine concerné. Le rapport indique, comme exemple de méthodologie, le nombre de sujets nécessaires à atteindre pour pouvoir conclure sur un résultat,

**c) un bilan risques / avantages acceptable** : le CCNE différencie :

- **les essais sur des malades ou sur des sujets à risques à l'occasion d'un traitement :**

Deux objectifs doivent être atteints simultanément dans les meilleures conditions possibles : traiter le patient et évaluer le traitement.

Deux cas doivent être distingués:

- en situation d'équivalence, le nouveau traitement, en raison de son avantage espéré mais non prouvé et de son innocuité incomplètement connue, peut être comparé sans problèmes éthiques forts, au traitement de référence. Placer un patient dans un groupe ne pose pas de problème sur le plan de son intérêt personnel et la randomisation apparaît une méthode de référence.

- en absence de situation d'équivalence, un protocole de recherche est réalisable de façon exceptionnelle si le bénéfice attendu pour la collectivité est essentiel et les risques minimes pour la personne effectuant la recherche.

- **les essais sur volontaires sains** (essais sans bénéfice individuel) chez lesquels le risque encouru doit être minime et les garanties de sécurité maximales.

**d) un consentement libre et éclairé** : si la personne est un patient déjà traité, l'information doit concerner à la fois la prise en charge liée aux soins et celle liée à la recherche.

L'information est graduée : elle doit être totale dans le cas d'un volontaire sain ; dans le cadre d'une recherche chez un malade, le médecin peut délivrer une information incomplète dans l'intérêt du patient et sans trahir sa confiance. La personne doit être informée qu'elle peut quitter le protocole à tout moment sans qu'il soit nécessaire de le justifier. Toute pression à cet égard, même minime est intolérable. Pour les essais chez des sujets juridiquement incapables, on devra obtenir le consentement, soit des titulaires de l'autorité parentale pour les mineurs non émancipés, soit des organes titulaires pour des mineurs sous tutelle et pour les majeurs protégés ; le consentement de la personne jugée incapable peut être également requis toutes les fois qu'elle apparaît apte à exprimer sa volonté.

L'avis du CCNE distingue donc :

- les recherches avec bénéfice individuel concernant particulièrement les recherches thérapeutiques chez lesquelles un intérêt thérapeutique du protocole escompté pour le malade
- les recherches sans bénéfice individuel comme celles effectuées chez les volontaires sains pour qui les risques doivent être minimales et les conditions de sécurité du sujet maximales au niveau des infrastructures. Le promoteur devra souscrire une assurance en prévision d'éventuels préjudices imputables à l'essai.

Dans les deux cas, l'information et le consentement doivent être effectués avant la recherche et appropriés : adaptés en cas de maladie et complets pour les volontaires sains.

L'avis insiste particulièrement sur la méthodologie de l'essai, qui doit être rigoureuse et correspondre aux différentes situations avec, notamment pour les essais avec bénéfice individuel, une qualité statistique permettant une comparaison de groupes bien définis avec un effectif suffisant pour conclure à un résultat. L'investigateur doit donc être compétent en méthodologie et en pharmacologie.

e) **la soumission à un comité d'éthique**: il y a obligation pour le promoteur de recueillir l'avis d'un comité d'éthique. Sa composition serait fixée par voie officielle et devrait inclure des spécialistes des essais thérapeutiques et de la pharmacologie clinique, des juristes, des pharmaciens, des infirmières, des chercheurs, éventuellement des utilisateurs du système de santé, des médecins cliniciens, des personnes extérieures à la région.

Cette constitution pourrait être confiée à un petit nombre de personnalités telles que le doyen de la faculté de médecine ou le président de l'université, un directeur général des hôpitaux, une autorité du Conseil de l'Ordre, la plus haute autorité judiciaire. Ils proposeraient des membres en respectant les règles de composition du comité. Les membres devraient être choisis en fonction de leur compétence mais aussi de leur disponibilité, « qui devra être grande ».

Le territoire français serait quadrillé pour avoir un comité par circonscription et un site unique de dépôt pour le promoteur. Une coordination serait instaurée à tous les niveaux entre les comités et avec le Comité National, qui constituerait aussi une voie de recours. Les délais de délivrance de l'avis ne devraient pas être trop longs sinon le comité local serait dessaisi au profit du Comité National. Ces comités auraient à gérer à la fois l'évaluation des dossiers de recherche mais aussi les questions éthiques d'ordre médical.

## **II.2. Le rapport Braibant : une préparation de la loi**

Le 19 décembre 1986, le Premier Ministre chargeait le Conseil d'Etat d'étudier les problèmes juridiques posés notamment par la recherche sur le corps humain.

Un groupe de travail constitué de membres du conseil d'Etat, de la Cour de cassation et de professeurs de droit, dirigé par **Guy Braibant**, se réunit avec les juristes du CCNE et son Président, **Jean Bernard**. Il publie un rapport rendu public le 5 février 1988 appelé « Sciences de la vie : de l'éthique au droit<sup>26</sup> ».

Concernant les recherches biomédicales sur l'être humain, le rapport souligne la nécessité de mettre en place un cadre législatif.

En effet, le Code de déontologie, dans son article 19, précisait que les recherches étaient nécessaires, à condition de présenter un intérêt direct pour la personne. Par ailleurs, l'ordonnance du 23 septembre 1967 concernant les Autorisations de Mise sur le Marché

stipulait que le fabricant devait avoir vérifié l'innocuité des produits dans des conditions normales d'emploi et leur intérêt thérapeutique. Se posait alors le problème de la recherche sans intérêt thérapeutique jugée illicite par la Cour d'Appel d'Angers en 1978.

Le rapport rappelle les principes fondamentaux du droit français, à savoir : l'indivisibilité, l'inviolabilité et l'indisponibilité du corps et de l'esprit qui ne peuvent faire l'objet de commerce car non apparentés à des choses. Il définit les critères généraux des principes de la recherche biomédicale sur l'être humain qui devraient figurer dans la loi :

- **le consentement** : le rapport reprend les nuances de la déclaration du CCNE dans la gradation de l'information. Autant elle doit être complète dans le cas des volontaires sains, autant elle peut être partielle dans l'intérêt du malade et sans toutefois trahir sa confiance dans le cas d'une recherche effectuée au cours d'un traitement. Elle doit toutefois individualiser le consentement au traitement et celui lié à la recherche. Le consentement doit être écrit et est sans cesse révocable. Son absence doit être sanctionnée.

Le rapport individualise des groupes particuliers :

- Les malades chez lesquels on peut tester une technique ou un traitement ayant trait à leur pathologie, même s'il n'a pas d'intérêt direct pour eux,
- Les femmes enceintes pour lesquelles la recherche doit être utile dans le cadre de la grossesse,
- Les incapables pour lesquels, en cas d'essais sans finalité thérapeutique, le consentement des titulaires de l'autorité parentale doit être sollicité.
- Les détenus et les mineurs pour lesquels le rapport estime que ce sera à la loi de trancher quant aux modalités de la recherche. Il rappelle que « *les détenus ne peuvent être soumis à des expériences médicales ou scientifiques pouvant porter atteinte à l'intégrité de leur personne physique ou morale* » selon le décret n°72-852 du 12 septembre 1972 du code pénal.
- Pour les mineurs, le rapport émet des recommandations dans les cas où les recherches sans finalité thérapeutique seraient autorisées : un contrôle de la finalité de l'étude, un

bilan risque / avantage très sévère, le consentement des deux parents avec celui du mineur s'il est capable de discernement et le choix de lieux agréés pour la recherche.

- **la gratuité** qui découle du principe inscrit dans la loi française de non-commercialisation de la personne humaine. La rémunération en cas de recherche ne peut alors se concevoir mais l'indemnisation est possible en compensation des contraintes subies ; le montant en serait fixé par l'Etat par arrêté du Ministère de la Santé avec un maximum annuel. Elle serait exonérée d'impôts; une rémunération sous forme d'un contrat de travail pourrait être établie en cas de recherche nécessitant une collaboration sur une période longue. Le rapport suggère qu'un fichier national soit créé par les pouvoirs publics pour contrôler le nombre maximum de recherches par personne. Il y aurait des garanties destinées à protéger le volontaire sain contre les risques éventuels encourus, garanties telles qu'une assurance avec une responsabilité sans faute prise par le promoteur et une couverture sociale obligatoire.
- **l'évaluation du rapport avantage/risque** qui devra être favorable à la personne. Le rapport rappelle la gradation effectuée par le CCNE : les volontaires sains devront subir des risques minimes dans des conditions de sécurité maximales. Dans tous les cas, des essais analytiques et pharmacologiques doivent être réalisés au préalable, le risque encouru doit être en proportion avec l'intérêt poursuivi et l'essai ne doit pas se faire si on pense qu'il est susceptible de causer la mort ou une infirmité.
- **Fonctionnement des comités**  
Il serait obligatoire de soumettre les essais sans finalité thérapeutique à un comité d'éthique car les rapports qui lient alors le médecin à la personne sortent des règles établies et soumises au code de déontologie de la relation médecin-patient. L'avis du comité porterait notamment sur le respect des conditions de validité et sur la valeur scientifique du projet. Dans tous les cas, il ne dégagerait pas le promoteur de sa responsabilité.  
Le rapport s'oppose à un quadrillage du territoire national par des comités supervisés par le CCNE : en effet celui-ci doit conserver sa nature consultative et ne doit pas se transformer en une structure d'appel au sens juridique du terme. Ainsi, il existerait une structure à deux composantes :

- des comités institutionnels d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé auprès des centres hospitaliers universitaires : ils se prononceraient de manière consultative sur les protocoles de recherche. Les membres seraient bénévoles et les coûts de fonctionnement supportés par l'Etat.

Ces comités devraient comporter des chercheurs (médecins, biologistes, professions paramédicales) et des personnes reconnues en fonction de leur compétence et de leur intérêt pour les questions éthiques, constituant des porte-paroles qualifiés de la société. Des personnes indépendantes du CHU devraient aussi y participer, telles que des médecins généralistes et des représentants des établissements privés de la région, des personnes indépendantes du monde de la recherche (universitaires, magistrats, avocats, membres des associations familiales, élus, représentants de l'activité commerciale et industrielle, représentants des courants de pensée et des religions).

Les membres seraient choisis par le Préfet à partir d'une liste établie après une large consultation et un avis du CCNE.

- des comités d'éthique qui auraient pour objet la réflexion, la formation, l'information sur l'éthique et qui devraient faire l'objet d'un agrément par le Ministre de la Santé.

### **II.3. Une réflexion sur l'évolution du rôle des comités d'éthiques locaux dans la régulation de la recherche biomédicale : l'avis n°13 du CCNE sur les comités d'éthiques locaux<sup>27</sup>**

La multiplication des comités d'éthiques locaux en France conduit le CCNE à émettre un avis à ce sujet en plein débats de la loi **Huriet-Sérusclat**. En effet, les comités s'étaient créés sans instance de validation, au gré des besoins locaux. Ils délivraient ainsi des avis sur les protocoles de recherche ou sur des problèmes éthiques médicaux.

Le CCNE constate que les comités d'éthique qui sont apparus sur l'ensemble du territoire ne procèdent d'aucun texte et présentent des modalités diverses de fonctionnement et de gestion.

Dans son avis, il considère que nombre de ces comités ont déjà joué un rôle important. Ils doivent, pour poursuivre leur action avec une efficacité renforcée, recevoir une légitimité officielle et bénéficier d'un certain degré d'organisation. Dans cette perspective, il formule les recommandations suivantes :

1) L'existence des comités d'éthique est subordonnée soit à un texte les instaurant, soit à une décision de l'autorité publique leur délivrant un agrément. Dans les deux cas, l'avis du Comité National sera recueilli.

2) Les comités d'éthique sont institués, les uns dans le cadre hospitalier, les autres dans le cadre local ou régional. En outre, une place est réservée aux comités de spécialités et aux comités établis auprès des grands centres de recherche.

3) Les comités sont composés selon un mode pluraliste, à la fois de représentants des professions de santé et de personnes venant d'horizons divers, choisies pour leur compétence et leur intérêt pour les problèmes éthiques.

4) Les comités rendent des avis sans force obligatoire.

5) Les comités :

- se prononcent sur les demandes ayant trait aux recherches sur l'homme en évaluant l'étude du protocole en deux phases, éthique et scientifique, avec possibilité de consulter au préalable un conseil scientifique habilité à faire appel à des experts extérieurs

- formulent des avis sur les problèmes éthiques posés par la recherche : les avis et recommandations du CCNE concernant les questions morales soulevées par la recherche restent du ressort du CCNE, les comités locaux développant ensuite, à partir de ces avis, une réflexion avec les chercheurs.

- contribuent, à partir de leur réflexion éthique, à une action de formation et d'information du public.

Ainsi, dans cet avis, le rôle des comités d'éthiques locaux est validé et conforté. Ils constitueraient l'instance locale de régulation de la recherche et des problèmes éthiques autres.

### III. La législation française du 20 décembre 1988 sur « la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales »

La **loi**, attendue, a été présentée par le sénateur **Huriet** et adoptée le 20 décembre 1988.

Elle trouve ses **fondements** dans les déclarations internationales et elle réunit les travaux antérieurs menés dans ce domaine.

**La circulaire n°90-4 du 24 octobre 1990** résume bien ses objectifs : *« le législateur a voulu donner à la recherche biomédicale des règles exigeantes, susceptibles de favoriser la qualité éthique, scientifique et technique de cette recherche. Ces règles visent à un triple objectif : ... protéger les personnes qui se prêtent à des essais ou à des expérimentations, contribuer, en définissant un ensemble de « bonnes pratiques », à renforcer la qualité scientifique de la recherche, au bénéfice de la santé publique, enfin, donner un atout supplémentaire à nos industries de santé pour leur développement européen et international ».*

Les **travaux parlementaires et universitaires menés postérieurement** à la mise en vigueur de la loi mettent en évidence une hétérogénéité dans les définitions de la recherche et dans l'application de certains aspects de la loi. Ils montrent ainsi l'intérêt d'une étude multicentrique et ils soulignent par ailleurs la nécessité de se rendre sur place à la fois pour analyser le fonctionnement des comités en terme de composition mais aussi pour déterminer, au regard de l'analyse de leur travail sur les protocoles de recherche, comment ils fondent leurs avis.

#### III.1. Le contexte de l'émergence de la loi du 20 décembre 1988

Le sénateur **Huriet** dans la proposition de « loi relative aux essais chez l'homme d'une substance à visée thérapeutique ou diagnostique » déposée le 2 juin 1988 au Sénat rappelle que cette loi a été demandée, comme nous l'avons vu, par plusieurs instances<sup>28</sup> :

- le CCNE dans son avis d'octobre 1984,
- le Conseil d'Etat dans son rapport intitulé « de l'Éthique au Droit », qui souhaitait que le Parlement adopte une loi qui rende licites les essais menés chez l'Homme tout en garantissant la sécurité et l'intégrité des personnes,

- enfin, en mars 1988, le Président de l'Ordre des médecins s'était exprimé en demandant qu'une loi réglemente la pratique des essais, assurant la sécurité des sujets et donnant un caractère licite aux interventions des médecins dans le cadre de la recherche chez l'homme.

De plus, la procédure française d'autorisation de mise sur le marché des médicaments, réglementée par une ordonnance du 23 septembre 1967 et un arrêté du 16 décembre 1975 issus d'une application d'une directive de la Communauté Européenne, imposait des essais contrôlés chez l'homme. Or, les essais thérapeutiques de phase I et II ne pouvaient pas être entrepris en France car interdits par l'**article 318** du Code Pénal qui incriminait « quiconque aura occasionné à autrui une maladie ou une incapacité de travail en lui administrant une substance nuisible à sa santé ». La France était donc en retard par rapport aux autres pays européens, ce qui entraînait, de ce fait, un préjudice pour son industrie pharmaceutique.

### **III.2. La chronologie des débats parlementaires et l'adoption de la loi du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale**

Le 2 juin 1988, Monsieur **Claude Huriet** dépose au Sénat une proposition de loi relative aux essais chez l'homme d'une substance à visée thérapeutique ou diagnostique<sup>28</sup>.

Concernant cette proposition de loi, un rapport a été effectué par la Commission des Affaires Sociales du Sénat et présenté par le Sénateur **Huriet** (annexe au procès verbal de la séance du 11 octobre 1988 au Sénat). Il apporte des propositions modifiant le projet de loi, suite à des courriers reçus et à des auditions<sup>29</sup>.

Vingt quatre heures après le dépôt de ce rapport, le Sénat, dans sa séance du 12 octobre 1988, discute la proposition de loi adoptée par la Commission<sup>30</sup> et adopte une proposition de loi intitulée « relative à la protection des personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale » à l'Assemblée Nationale<sup>31</sup>. M **Bernard Charles** émet un rapport le 16 novembre 1988 au nom de la Commission des affaires culturelles, familiales et sociales de l'Assemblée Nationale<sup>32</sup>. L'Assemblée Nationale discute dans ses séances du 23 novembre 1988 et du 12 décembre 1988 la proposition de loi<sup>33</sup>. La proposition de loi modifiée repart au Sénat<sup>34</sup>.

Le 13 décembre 1988, la Commission des Affaires sociales examine en deuxième lecture la proposition de loi relative à la protection des personnes dans la recherche biomédicale<sup>35</sup>. La Commission a approuvé les modifications apportées à la proposition de loi et elle a accepté sans modifications le texte adopté par l'Assemblée nationale.

Le Sénat, dans sa séance du 13 décembre 1988, adopte le texte de loi en deuxième lecture, sans modifications<sup>36</sup>.

La loi n°88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales est publiée au Journal Officiel du 22 décembre 1988<sup>37</sup>.

### **III.3. L'analyse de la loi**

#### **Note préalable :**

Pour mieux comprendre les aspects fondamentaux de la loi et ses évolutions qui nous serviront dans la discussion des résultats, nous avons effectué une lecture des **débats parlementaires** au regard des grands thèmes que nous étudions dans cette thèse :

- la définition de la recherche biomédicale et ses limites,
- la protection des personnes
- le fonctionnement des comités chargés d'analyser les protocoles de recherche.

Notre recherche s'étant effectuée pendant l'année 2001, nous nous référons à la loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 (J.o. du 22 décembre 1988) modifiée selon la loi n° 90-86 du 23 janvier 1990 (J.o. du 25 janvier 1990), la loi n° 90-549 du 2 juillet 1990 (J.o. du 5 juillet 1990), la loi n° 91-73 du 18 janvier 1991 (J.o. du 20 janvier 1991), la loi n° 92-1336 du 16 décembre 1992 (J.o. du 23 décembre 1992), la loi n° 93-5 du 4 janvier 1993 (J.o. du 5 janvier 1993), la loi n° 94-89 du 01 février 1994 (J.o. du 02 février 1994), la loi n° 94-630 du 25 juillet 1994 (J.o. du 26 juillet 1994), la loi n° 96-452 du 28 mai 1996 (J.o. du 29 mai 1996), la loi n° 98-535 du 1<sup>er</sup> juillet 1998 (J.o. du 2 juillet 1998). La loi est insérée en **annexe II** avec annotations en rouge des modifications entraînées par la loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 (J.o. du 5 mars 2002) dont nous parlerons dans la discussion<sup>38</sup>.

Pour l'analyse de la loi, nous nous appuyons sur le rapport de **Noëlle Lenoir** au Premier Ministre, édité en 1991 et intitulé « Aux frontières de la vie : une éthique biomédicale à la française<sup>39</sup> ». Les évolutions de la loi, lors des débats parlementaires ou après sa publication, sont notées en italique.

### III.3.1. La définition de la recherche biomédicale et ses limites d'application

#### III.3.1.1. La volonté d'élargissement

L'examen des travaux préparatoires montre une volonté d'élargissement du champ d'application de la loi.

En effet, selon l'article **L. 1121-1**, les essais ou expérimentations organisés et pratiqués sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales sont autorisés dans les conditions prévues au présent livre et sont désignés ci-après par les termes : "recherche biomédicale".

*Le projet de loi initial<sup>28</sup> était plus restrictif : il ne parlait que des essais pratiqués chez l'homme à visée thérapeutique ou diagnostique destinés à faire l'objet d'une autorisation de mise sur le marché.*

*Dès son premier rapport<sup>29</sup>, le sénateur Huriet explique les trois raisons de cet élargissement :*

1. *« il y a une exigence pour que toute personne participant à un essai ou une expérimentation puisse avoir les mêmes garanties fondamentales (d'autant que l'opinion publique le réclame suite aux débats entraînés par les expérimentations chez des malades en coma dépassé pratiquées par le Professeur Milhaud) ». Comme le souligne le Sénateur dans l'introduction au Sénat lors de la discussion de la proposition de loi<sup>30</sup> : « Dès lors qu'un texte de loi fixe un certain nombre de garanties fondamentales protégeant les personnes sur lesquelles sont effectués des essais de nouveaux médicaments, comment justifier, au plan juridique et éthique, que ces mêmes garanties ne puissent pas protéger des personnes sur lesquelles sont effectuées des recherches à but cognitif ou diagnostique ? ».*
2. *La précédente proposition de loi excluait deux types de recherche :*
  - *les essais de phase IV, dont on sait que parfois les conditions méthodologiques ne sont pas rigoureuses, pouvant s'apparenter à des études commerciales promues par les visiteurs médicaux*
  - *et les études à but cognitif, prophylactique, diagnostique, thérapeutique ou épidémiologique.*

3. Le Conseil d'Etat, dans son rapport « de l'Ethique au Droit », souhaitait une législation globale<sup>26</sup>.

*Le sénateur Huriot définit ainsi, dans son premier rapport, la recherche biomédicale comme étant « les essais, études ou expérimentations, organisés et pratiqués chez l'Homme<sup>29</sup> ».*

*Dans la discussion au Sénat, le gouvernement précisait que ce terme regroupait les recherches à caractère médical, « c'est-à-dire celles qui sont destinées à connaître, prévenir ou soigner des maladies ou encore des recherches biologiques, diététiques, ergonomie, physiologie du sport, recherches en milieu sous-marin, etc. Elles visent donc le développement des connaissances<sup>30</sup> ».*

*Le Sénateur Huriot, lors de son deuxième rapport, précise que sont intégrées ainsi toutes les recherches menées pour améliorer la connaissance des maladies, leur prévention et leur thérapie, dans le cadre plus général de l'étude de la vie organique et de son développement<sup>35</sup>.*

Comme le souligne le **rapport de Noëlle Lenoir<sup>39</sup>**, « Le champ d'application de la loi est particulièrement vaste, puisque sont visés tous les essais et expérimentations pratiqués sur l'être humain, non seulement l'administration de nouveaux médicaments, mais aussi l'utilisation d'une nouvelle méthode de diagnostic invasive, d'une nouvelle technique chirurgicale, d'une nouvelle méthode d'application d'une prothèse. Le recueil de données médicales sous astreinte particulière (régime, épreuve d'effort...) ou encore le prélèvement d'échantillons biologiques impliquant une atteinte à l'intégrité corporelle (prise de sang, biopsie, ponction) sont également concernés. Tous ces actes sont soumis à la loi dès lors qu'au-delà de l'intérêt immédiat du malade, le médecin cherche à étendre ses connaissances médicales. »

#### III.3.1.2. La recherche médicale définie par la loi

**La loi** pose donc les définitions suivantes dans son article premier (**Art. L.1121-1**): « Les essais ou expérimentations organisés et pratiqués sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales sont autorisés dans les conditions prévues au présent livre et sont désignés ci-après par les termes : “ Recherche biomédicale ”. Les recherches biomédicales dont on attend un bénéfice direct pour la personne qui s'y prête sont dénommées recherches biomédicales avec bénéfice individuel direct. Toutes les autres recherches, qu'elles portent sur des personnes malades ou non, sont dénommées sans bénéfice individuel direct<sup>38</sup>».

### III.3.1.3. Le rôle des intervenants dans la recherche

**La loi** précise également dans son article premier (**Art. L.1121-1**) le rôle et les responsabilités des intervenants dans la recherche : « La personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain est dénommée le promoteur. La ou les personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche sont dénommées les investigateurs. Lorsque plusieurs personnes prennent l'initiative d'une même recherche, elles peuvent désigner une personne physique ou morale qui aura la qualité de promoteur et assume les obligations correspondantes en application du présent livre. Lorsque le promoteur d'une recherche confie sa réalisation à plusieurs investigateurs, il désigne parmi eux un investigateur coordonnateur<sup>38</sup>. »

L'existence d'un promoteur est donc indispensable pour débiter une recherche et la loi définit dans sa partie réglementaire ses obligations telles que la mise à disposition gratuite des objets, des matériels ainsi que des médicaments pendant le temps de l'essai, la prise en charge des frais occasionnés par cette recherche, le détail du contrat d'assurance et des franchises que doit souscrire le promoteur avant la recherche (**Art. R. 1121-1 à R. 1121-7**). Six articles (**Art. R 1123-28 à R. 1123-33**) traitent de la nature des informations à fournir à l'autorité administrative en détaillant les obligations concernant notamment la sécurité des produits<sup>38</sup>.

La recherche doit être évaluée au regard de la balance bénéfice/risque pour la classer avec ou sans bénéfice individuel direct (BID ou SBID). *L'adjectif direct a été ajouté lors des discussions au Sénat pour qualifier le fait que les bénéfices concernaient la personne au moment où elle participe à la recherche*<sup>36</sup>.

### **III.3. 2. Analyse de la loi : les critères de protection des personnes**

La loi définit des règles de protection générales et des règles de protection renforcées pour certaines catégories de personnes.

#### III.3.2.1. Les règles de protections générales

- Dans son article second (**Art. L. 1121-2**), elle décrit les conditions générales à respecter avant d'effectuer une recherche sur l'être humain : « Aucune recherche biomédicale ne peut être effectuée sur l'être humain :

- si elle ne se fonde pas sur le dernier état des connaissances scientifiques et sur une expérimentation pré clinique suffisante ;
- 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 ;
- si elle ne vise pas à étendre la connaissance scientifique de l'être humain et les moyens susceptibles d'améliorer sa condition. »

Ses règles s'appuient sur les déclarations internationales telles que la déclaration d'Helsinki<sup>19</sup> et le Code de Nuremberg<sup>15</sup>.

*Concernant le contenu des pré requis, la proposition de loi initiale<sup>28</sup> et un amendement demandé et rejeté au Sénat<sup>30</sup> souhaitaient définir le type d'essais nécessaires pour leur validation. Lors de la discussion à l'Assemblée Nationale,<sup>33</sup> les pré requis ont été définis comme suffisants car, comme le souligne le gouvernement, ils devront être validés au cas par cas par les CCPPRB.*

*Le terme « être humain » a remplacé celui d' « homme » lors des débats à l'Assemblée Nationale<sup>33</sup>. Comme le souligne le second rapport de Monsieur **Huriet** : « En l'état actuel des connaissances, des principes bioéthiques reconnus et de la législation comparée, la présente proposition de loi ne concerne donc pas les droits de l'embryon, indépendamment de ceux de la mère, non plus que les expériences réalisées sur les sujets en état de mort cérébrale. En revanche cette loi concerne les personnes en état végétatif chronique<sup>35</sup> ».*

*Le fait que la recherche vise à étendre les moyens susceptibles d'améliorer la condition de l'être humain a été ajouté lors d'un amendement à l'Assemblée Nationale pour donner une « finalité humaniste » à la recherche<sup>33</sup>.*

L'avancée des connaissances constituant l'intérêt thérapeutique et scientifique est donc une des trois composantes essentielles avant de débiter une recherche.

L'encadrement des recherches doit être effectué par des personnes ayant une expérience appropriée dans le domaine du protocole de la recherche (**Art. L. 1121-3**). *Lors de la discussion de la loi au Sénat, il a été précisé qu'on ne mentionnera pas de diplôme qualifiant pour le titre d'investigateur : la compétence sera évaluée par le comité<sup>30</sup>. Lors des discussions à l'Assemblée Nationale, le terme initial de « docteur en médecine » a été remplacé par celui de « médecin », qui sous-entend un exercice effectif de la médecine<sup>33</sup>.*

Le promoteur doit souscrire une assurance. La loi détaille les conditions de l'assurance qui est une indemnisation par le promoteur, même sans faute, des dommages liés à une recherche sans bénéfice individuel direct (SBID) et une indemnisation avec charge de montrer la faute pour les recherches avec bénéfice individuel direct (BID) (**Art. L. 1121-7**).

Les conditions de protections liées à l'assurance ont été étendues aux personnes concernées au cours des débats parlementaires. *Le projet de loi prévoyait une assurance obligatoire pour les recherches SBID<sup>28</sup> ; elle a été rendue obligatoire pour toute recherche lors des débats à l'Assemblée Nationale<sup>33</sup>. Enfin, la modification du 25 juillet 1994 mentionne que « la recherche biomédicale exige la souscription préalable par son promoteur d'une assurance garantissant sa responsabilité civile<sup>40</sup> ».*

Il y a absence de rémunération mais une indemnisation des contraintes (**Art. L. 1121-8**).

Un consentement écrit doit être recueilli avant toute recherche. Il doit être « libre », c'est-à-dire soumis à aucune contrainte et « éclairé », car sollicité après qu'une information complète a été donnée et transmise sous la forme d'un document écrit. Ce document doit mentionner l'objectif, la méthodologie et la durée de la recherche, ses bénéfices attendus, ses contraintes et ses risques prévisibles et l'avis du comité (**Art. L. 1122-1**).

Lorsqu'on analyse les textes, au niveau de l'information, la loi reprend les remarques du CCNE et du rapport **Braibant** et mentionne qu'une information partielle peut être exceptionnellement délivrée dans le respect de la relation de confiance entre le médecin et le malade. Cette exception doit être mentionnée dans le protocole.

*Le premier rapport du Sénateur **Huriet** explique que l'information ne peut être standardisée mais doit être formulée dans un document écrit précisant le but de l'essai, sa durée, les risques encourus, l'avis du comité local d'éthique<sup>29</sup>.*

*Dans la discussion au Sénat, les termes bénéfices encourus seront remplacés par bénéfices prévisibles puis en version finale par bénéfices attendus car comme le mentionne le gouvernement, il est du devoir du médecin d'informer mais cette information ne peut porter que sur les risque prévisibles<sup>30</sup>.*

*La modification de la loi du 25 juillet 1994 individualise une procédure en cas de recherches sans risques sérieux en psychologie sur des volontaires sains: l'information préalable peut être succincte et une information complète sera fournie à l'issue de la recherche<sup>40</sup>.*

Consentement : *La proposition de loi mentionnait que le consentement pouvait être écrit ou certifié devant témoins avec une liberté révocable à tout instant<sup>28</sup>; le premier rapport du*

*Sénateur **Huriet** restreint l'oralité à des cas exceptionnels en vue de l'intérêt de la personne et devant des témoins indépendants de l'investigateur et du promoteur<sup>29</sup>. Lors des discussions à l'Assemblée Nationale, en ce qui concerne des pathologies telles que le cancer, pour lequel le diagnostic n'a parfois pas été révélé au patient, il est précisé que l'investigateur peut restreindre l'information, sous réserve de le mentionner dans le protocole pour que le comité puisse se prononcer sur ce point<sup>33</sup>. »*

### III.3.2.2. Les règles de protection renforcée

La loi définit des groupes de personnes qui auront des mesures de protection renforcée :

- les femmes enceintes, les parturientes, les mères qui allaitent pour lesquelles les recherches sans bénéfice individuel direct sont possibles si elles ne présentent aucun risque prévisible sérieux et si elles sont utiles à la connaissance des phénomènes liés à cet état (**Art. L. 1121-4**).
- les personnes privées de liberté, les malades en situation d'urgence et les personnes hospitalisées sans leur consentement pour lesquels les recherches sans bénéfice individuel direct ne sont pas possibles (**Art. L. 1121-5**).
- les mineurs, les majeurs protégés par la loi et les personnes admises dans un établissement sanitaire ou social pour lesquels une recherche sans bénéfice individuel direct est possible s'il n'y a aucun risque prévisible sérieux pour leur santé, si la recherche est utile pour des personnes présentant les mêmes caractéristiques et si on ne peut choisir une autre population. Pour les mineurs, une autorisation parentale doit être obtenue (**Art. L. 1122-2**). Pour les mineurs ou majeurs protégés par la loi, le consentement est donné par le représentant légal pour les recherches avec bénéfice individuel direct ne présentant pas de risque sérieux et dans les autres cas par le représentant légal autorisé par le conseil de famille ou le juge des tutelles (**Art. L. 1122-3**). Il n'y a pas de possibilités d'indemnités (qui risqueraient d'être un motif d'incitation à la recherche par les tuteurs) pour ces recherches (**Art. L. 1124-2**).

- les personnes en état de mort cérébrale, qui ne peuvent être incluses dans une recherche sans bénéfice individuel direct sans leur consentement exprimé directement au préalable ou par le témoignage de leur famille (**Art. L. 1124-5**).
- les personnes participant à une recherche sans bénéfice individuel direct : le promoteur assure les dommages même sans faute (**Art. L. 1121-7**), la recherche ne doit comporter aucun risque prévisible sérieux (**Art. L. 1124-1**), un examen médical par un médecin de leur choix doit être effectué préalablement (**Art. L. 1124-1**), le montant total des indemnités par an est fixé par le Ministre chargé de la santé (**Art. L. 1124-2**) et la participation ne peut concerner qu'une recherche à la fois avec une période d'exclusion définie par le protocole (**Art. L. 1124-4**) pour éviter la commercialisation du corps humain ; un fichier national permettant la centralisation des participants devra être mis en place (**Art. L. 1124-4**), la protection sociale des personnes doit être assurée (**Art. L. 1124-3**). Il y a un agrément de lieu, pour assurer la sécurité des personnes, délivré soit par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire soit par le Ministre chargé de la Santé selon les produits testés (**Art. L. 1124-6**).

Ainsi, comme l'impose la loi, le protocole doit décrire la population concernée au travers de critères quantitatifs et qualitatifs : les critères d'inclusion et d'exclusion doivent cerner la population tout comme, en cas de protocoles sans BID, un examen et un bilan au préalable permettront d'exclure les personnes qui ne satisfont pas aux critères. La recherche doit se faire dans des conditions permettant la sécurité des participants (*le terme conditions a remplacé le terme lieux lors des débats à l'Assemblée Nationale<sup>33</sup> pour permettre les recherches en ambulatoire, au plus proche de l'utilisation normale ultérieure du produit testé*).

### **III-3. Le fonctionnement des comités**

Le rapport de **Guy Braibant**<sup>26</sup> avait tracé des pistes concernant le fonctionnement des comités d'éthique; le CCNE<sup>27</sup>, pour sa part, avait souhaité que leur existence et leur fonctionnement soient encadrés.

La loi de 1988 s'est attachée à résoudre ces problèmes<sup>37</sup>.

### III.3.1. La création des organes de régulation de la recherche : des comités d'éthiques locaux aux CCPPRB

La loi énonce que tout protocole doit être soumis à un comité de protection des personnes par l'investigateur avec un seul avis possible par protocole (**Art. L. 1123-6**). Dans chaque région, le ministre chargé de la santé agréé un ou, selon les besoins, plusieurs CCPPRB. Le ministre de la santé fixe par arrêté selon les besoins le nombre de comités par région (**Art. L. 1123-1**). *Dans l'application de la loi, un arrêté du 28 septembre 1990 a fixé le nombre maximal de comités nécessaires dans chaque région en fonction des besoins<sup>41</sup>. Le député **M Bernard Charles** précise, dans son rapport, qu'il est conscient que dans une même région un investigateur aura le choix entre plusieurs comités tout en soulignant le résultat positif de ce choix comme la création d'une émulation entre les comités<sup>32</sup>.*

*L'évolution des textes législatifs a permis la création de comités spécialisés dans l'étude des protocoles de recherche dénommés Comités Consultatifs de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPPRB) lors des discussions à l'Assemblée Nationale (en remplacement du terme « comité d'éthique » initial dans la proposition de loi)<sup>33</sup>.*

*La scission a donc été énoncée entre les CCPPRB et les comités locaux d'éthiques. Comme le précise le rapport effectué par **M Bernard Charles** pour l'Assemblée Nationale<sup>32</sup> : « il paraît souhaitable que la mission des CCPPRB soit limitée à l'appréciation des protocoles de recherches à l'exclusion de toute autre réflexion, soit sur les grandes questions éthiques (qui reviendrait au comité national) soit sur les problèmes liés à des décisions cliniques ou thérapeutiques concrètes, ce qui relève du colloque singulier entre le praticien et ses patients, mais également à l'exclusion de toute appréciation qui en ferait des pré commissions d'autorisation de mise sur le marché ».*

*Toutefois, on peut rappeler que les comités d'éthiques locaux ont joué un rôle fondamental dans la création des CCPPRB : la circulaire n°90-3 du 1<sup>er</sup> octobre 1990 relative à la mise en place des CCPPRB mentionne que les candidatures des anciens membres des comités d'éthique doivent être tout spécialement considérées étant donnée leur expérience<sup>42</sup>. Une autre circulaire n°90-4 du 24 octobre 1990 relative au rôle des établissements de soins dans la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales mentionne que « des comités d'éthique ont été créés ces dernières années dans divers établissements, à l'initiative soit des administrations hospitalières, soit de praticiens de la recherche clinique. La compétence et le dévouement de leurs membres ont permis à ces comités de jouer un rôle très bénéfique : bien que leurs avis soient dépourvus de toute portée juridique, ils ont beaucoup*

*contribué à la qualité de la recherche et de la protection des personnes qui s'y prêtent. Il est donc souhaitable que ces comités veuillent bien continuer à examiner les projets de recherches jusqu'à l'agrément des « comités de protection » prévus par la loi<sup>43</sup>.*

### III. 3 2. La nature de l'avis

L'avis est consultatif puisqu'en cas d'avis défavorable, celui-ci est adressé soit à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé soit au Ministère de la Santé (**Art. L. 1123-7**) et les projets ne peuvent être mis en œuvre que 2 mois minimum après l'avis de réception aux instances mentionnées plus haut (**Art. L. 1123-8**).

*La notion d'avis facultatif renvoie le promoteur à sa responsabilité comme le mentionne le premier rapport du Sénateur **Huriet**<sup>29</sup>.*

### III.3.3. Le contenu de l'avis

Le comité doit rendre un avis sur les conditions de validité de la recherche au regard de la protection des personnes, notamment sur la protection des participants, leur information avant et pendant la durée de la recherche et les modalités de recueil de leur consentement, les indemnités éventuellement dues, la pertinence générale du projet et l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre ainsi que la qualification du ou des investigateurs. (**Art. L. 1123-7**). Le délai est de 5 semaines pour la délivrance de l'avis à l'investigateur (**Art. L. 1123-7**).

*Le projet de loi initial prévoyait que les comités se prononcent sur les conditions de validité et la pertinence générale du projet<sup>28</sup>, le premier rapport au Sénat rajoute les moyens techniques et financiers et la protection des participants<sup>29</sup>, le texte définitif ayant été adopté à l'Assemblée Nationale<sup>33</sup>.*

Dans son **article R. 2029**, la loi détaille les informations que doit communiquer l'investigateur unique ou le coordonnateur au comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale dont il sollicite l'avis. Il s'agit notamment des renseignements sur la nature et les modalités de la recherche qui constituent en quelque sorte les critères de protection des personnes à considérer par le CCPPRB :

#### 1- Des renseignements généraux :

a) L'identité du promoteur de la recherche et celle du fabricant du médicament, produit, objet ou matériel expérimenté, si ce fabricant est distinct du promoteur,

- b) Le titre et l'objectif de la recherche, en précisant s'il s'agit d'une recherche avec ou sans bénéfice individuel direct ;
- c) Toutes informations utiles sur le médicament, produit, objet, matériel ou méthode expérimentée ;
- d) L'identité du ou des investigateurs pressentis, leurs titres, expériences et fonctions ;
- e) Une synthèse du dernier état des connaissances scientifiques requises pour la mise en oeuvre de la recherche, selon sa nature, dans les domaines chimique, technologique, pharmaceutique, biologique, pharmacologique, toxicologique et clinique, dénommé pré requis, accompagnée des références des principaux travaux exploités pour cette synthèse ;
- f) Les éléments du protocole de la recherche, et notamment la méthodologie clinique, permettant au comité de se prononcer sur la pertinence générale du projet ;
- g) Les informations sur le ou les lieux où la recherche se déroulera et sur les personnels et équipements prévus, permettant au comité de se prononcer sur l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en oeuvre ;
- h) La nature des informations communiquées aux investigateurs ;

2. Des renseignements attestant que les garanties prévues pour les personnes qui se prêtent à la recherche seront respectées :

- a) Les références des autorisations ou homologations éventuellement obtenues en France ou à l'étranger pour le médicament, produit, objet ou matériel expérimenté, ainsi que les éventuelles décisions de refus, de suspension ou de retrait de telles autorisations ou homologations ; *Les modifications de la loi du 5 janvier 1993<sup>44</sup> et du 1<sup>er</sup> juillet 1998<sup>45</sup> renforcent les conditions de sécurité des produits testés en créant l'Agence du Médicament, chargée de recueillir des informations sur les effets inattendus ou toxiques des médicaments, et l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé qui participe à l'application des lois et règlements relatifs entre autre à l'importation, aux essais, à la fabrication, à l'exportation, à la distribution des médicaments, des produits contraceptifs et contragestifs, des biomatériaux et dispositifs médicaux, des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, des produits sanguins labiles et des organes, tissus, cellules et produits d'origine humaine ou animale y compris lorsqu'ils sont prélevés à l'occasion d'une intervention chirurgicale (Art. L. 793-1).*
- b) Les informations qui seront données en application de l'article **L. 1122-1** et notamment :
  - l'objectif de la recherche, sa méthodologie et sa durée ;
  - les bénéfices attendus, les contraintes et les risques prévisibles, liés soit à la recherche soit

au traitement proposé ;

- le droit pour les personnes sollicitées de refuser de participer à la recherche ou de retirer leur consentement à tout moment sans encourir aucune responsabilité ;

c) Les modalités de recueil du consentement de ces personnes, y compris le ou les documents qui leur seront remis ;

d) Une copie de l'attestation d'assurance souscrite par le promoteur de la recherche ;

### 3. En outre, lorsque la recherche projetée est une recherche sans bénéfice individuel direct :

a) La ou les autorisations accordées pour chaque lieu de recherche;

b) Le montant des indemnités éventuellement dues aux personnes qui se prêteront à la recherche ;

c) La durée de la période d'exclusion.

### III.3 .4. Les conditions pour rendre l'avis

La pertinence de l'avis rendu par les CCPPRB se fonde sur des procédures de fonctionnement : *En effet, comme le précise le gouvernement lors des discussions au Sénat, les conditions d'indépendance, de composition, de fonctionnement ou d'activités nécessaires permettent d'assurer la qualité des avis rendus*<sup>30</sup>.

### III.3.5. La multidisciplinarité

- Le comité est pluridisciplinaire et comprend des membres ayant des compétences dans le domaine biomédical, à l'égard des questions éthiques, sociales, psychologiques et juridiques (**Art. L. 1123-2**).

Le décret n° 97-889 du 1<sup>er</sup> octobre 1997<sup>46</sup>, repris dans la loi sous la forme de l'article

**D. 1123-9** précise les instances responsables de la nomination des différents groupes (elles sont inscrites à côté de chaque groupe). La liste des noms doit être au moins deux fois supérieure en nombre aux postes à pourvoir. Huit groupes sont ainsi désignés :

- **groupe 1**: quatre personnes dont au moins trois médecins, ayant une qualification et une expérience approfondie en matière de recherche biomédicale (nommées par les directeurs d'unités de formations et de recherches médicales de la région, le directeur de l'Institut National de la Recherche Médicale ou son représentant dans la région, ainsi que les directeurs des principaux établissements de soins et des autres

établissements ou organismes compétents en matière de formation ou de recherche biomédicale dans la région)

- **groupe 2:** un médecin généraliste (nommé par les présidents des conseils départementaux de l'ordre des médecins)
- **groupe 3:** deux pharmaciens dont l'un au moins exerce dans un établissement de soins (nommé par les directeurs des principaux établissements de soins, de formation ou de recherche biomédicale dans la région, le président du conseil régional de l'ordre des pharmaciens et le président du conseil central de la section D de l'Ordre National des Pharmaciens)
- **groupe 4:** un (e) infirmier (ère) nommé(e) par le directeur régional des affaires sanitaires et sociales ainsi que par les directeurs des établissements de soins de la région
- **groupe 5:** une personne qualifiée en raison de sa compétence à l'égard des questions éthiques, nommée par le recteur d'académie
- **groupe 6:** une personne qualifiée en raison de son activité dans le domaine social nommée par l'union régionale des organisations de consommateurs, l'union régionale des associations familiales, le président du comité régional des retraités et de personnes âgées ou, à défaut, le directeur des affaires sanitaires et sociales
- **groupe 7:** une personne autorisée à faire usage de son titre de psychologue, nommée par les directeurs des principaux établissements de soins de la région et par les organismes professionnels les plus représentatifs au niveau de la région
- **groupe 8:** une personne qualifiée en raison de sa compétence dans le domaine juridique, nommée par le premier président de la Cour d'appel, le président du tribunal de grande instance, le bâtonnier du barreau près le Tribunal de grande instance dans le ressort duquel siège le comité et les présidents des universités de la région.

*Dans l'historique de la composition des comités, le décret d'application paraît au journal officiel du 29 septembre 1990<sup>47</sup>. Il reprend les mêmes groupes de compétence. Par contre, il y eut des évolutions transmises par le décret n° 97-889 du 1<sup>er</sup> octobre 1997 relatif à la nomination des membres des comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale et modifiant le code de la santé publique<sup>46</sup>.*

*- dans le mode de désignation des membres : le décret de 1990 mentionnait qu'ils étaient tirés au sort à partir de listes établies par le Préfet comportant le double de candidats par rapport au nombre final et constituées après publicité. Dans le décret de 1997, ils sont désormais choisis au sein d'une liste.*

*- dans le choix des membres de la catégorie éthique : initialement, dans le décret de 1990, 60% devaient être des personnes enseignant dans le domaine des sciences humaines dans l'enseignement supérieur ou secondaire présentées par le recteur d'Académie et 40% présentées par le Préfet de région après consultation des représentants des principaux de courants de pensée. Une circulaire du 1<sup>er</sup> octobre 1990 du Ministère des Affaires sociales et de la solidarité relative à la mise en place des comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale et adressée aux préfets de région précisait que ceux-ci devaient entendre au cours de quatre consultations les courants de pensée organisés les plus importants dans leur région<sup>42</sup>.*

*Cette intrusion de courants de pensée au sein de telles structures instaurées au sein d'un Etat laïc n'était pas approuvée par tous: en témoigne la position de M. **Sérusclat** lors des débats des lois de bioéthique au Sénat le 4 mai 1994<sup>48</sup> qui mentionnait qu' « une certaine ambiguïté existe quant au rôle de ces comités entre le rôle de comité scientifique et celui d'éthique » due en partie à la nomination de membres de courants de pensée tirés au sort et devant ainsi exprimer la « réaction de toutes les confessions en matière d'éthique » ; or, le Sénateur **Sérusclat** pensait plutôt, lors de la création de la loi, à des universitaires ou des enseignants compétents en matière d'éthique c'est-à-dire « capables d'appliquer les conséquences d'une éthique reconnue et acceptée par une société mais non d'en élaborer une, un peu comme le juge pénal applique le droit sans en être à l'origine<sup>48</sup> ». A partir du décret de 1997, les membres de la catégorie éthique ne furent désignés que par les recteurs d'Académie.*

Pour que cette multidisciplinarité soit maintenue en séance, un quorum est nécessaire avec six membres au moins dont au moins quatre des groupes 1 à 4 et au moins un des autres catégories (**Art. R1123-13**).

L'équilibre entre les groupes scientifiques et non scientifiques est maintenu dans l'élection à la majorité du président et du vice-président: si le président est issu d'un des groupes 1 à 4

alors le vice-président devra faire partie d'un des autres groupes et inversement (**Art. R. 1123-7**).

### III.3.6. L'indépendance

L'indépendance des CCPPRB est visible au travers de sa localisation, de sa composition, de son financement, de ces conditions de délibération.

#### *Localisation du siège*

Il est soit au sein de la direction régionale des affaires sanitaires et sociales ou d'une direction départementale des affaires sanitaires ou sociales (**Art. R1123-12**). Des conventions peuvent être établies avec un établissement hospitalier public (**Art. 1123-20**).

#### *Composition*

Le mandat des membres est de 6 ans (**Art. R1123-3**) avec un renouvellement par moitié tous les 3 ans (**Art. R. 1123-4**). En cas de trois absences consécutives non justifiées d'un titulaire, le préfet de région peut mettre fin à son mandat (**Art. R. 1123-6**).

#### *Financement*

L'indépendance financière doit être inscrite dans le budget. Celui-ci est en rapport avec les produits des droits fixes versés par les promoteurs qui sont rattachés par voie de fonds de concours au budget du ministère de la santé. Le Ministère de la Santé répartit ensuite les fonds entre les divers comités, en fonction notamment de leurs charges et de leur activité selon des modalités fixées par arrêté des ministres chargés du budget et de la santé (**Art. 1123-21**).

Les fonctions de membre d'un comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale sont gratuites. Seuls les frais, notamment de déplacement, peuvent être remboursés sur justification. Les rapporteurs perçoivent une indemnité dont le montant est fixé par arrêté des ministres chargés du budget et de la santé (**Art. R. 1123-22**).

#### *Conditions de délibérations*

Les membres qui délibèrent doivent être indépendants de l'investigateur et du promoteur (**Art. L. 1123-3**). *L'indépendance est d'abord prévue à l'encontre des promoteurs lors des discussions au Sénat parce qu'inscrite dans les textes internationaux<sup>30</sup>. Elle est élargie aux investigateurs lors des débats à l'Assemblée Nationale<sup>35</sup>.*

Les séances du comité ne sont pas publiques. Il y a un secret des délibérations du comité sous peine de sanctions prévues dans le code pénal des informations relatives à la nature des recherches, aux personnes qui les organisent ou qui s'y prêtent ou aux produits, objets et méthodes expérimentées. Ce secret concerne les membres des comités, les personnes appelées à collaborer à leurs travaux et les agents relevant du statut général des fonctionnaires (**Art. L.**

**1123-3).** *La notion de secret des délibérations est apparue lors des débats à l'Assemblée Nationale<sup>33</sup> et a été renforcée par la modification de la loi du 25 juillet 1994<sup>40</sup>.*

Les relations entre le comité, l'investigateur et le promoteur sont codifiées : le comité peut vouloir entendre l'investigateur et l'investigateur peut demander à rencontrer le comité : le Président décide alors s'il est entendu soit par le comité plein ou le comité restreint ou le rapporteur; l'investigateur peut se faire accompagner du promoteur (**Art. R1123-14**).

Les avis sont rendus à la majorité simple des membres présents (en cas d'égalité, le président a une voix prépondérante). Le vote à bulletin secret est possible sur demande d'un membre présent (**Art. R1123-15**).

### III.3.7. Les modalités de la régulation des CCPPRB

Les CCPPRB ont des procédures à respecter concernant le rendu de leurs informations: ils ont un délai de 5 semaines pour rendre leur avis après réception du dossier complet (si le dossier est incomplet, il ne peut rendre un avis), prolongé de 30 jours en cas de demande d'informations complémentaires à l'investigateur (**Art. R1123-16**).

L'avis du comité comporte les noms de l'investigateur et du promoteur, le titre de la recherche, l'indication du type de recherche (avec ou sans bénéfice individuel direct) et le nom des personnes ayant délibéré sur le protocole (**Art. R1123-16**).

En cas d'avis défavorable, celui-ci doit être adressé par le comité soit au ministre chargé de la santé soit au directeur de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé selon les produits testés (**Art 1123-17**).

Un rapport d'activité est adressé chaque année par le comité au Ministre chargé de la Santé et au préfet de région avant le 31 mars de chaque année avec une copie de son compte financier relatif à l'année civile précédente.

Il y a une surveillance de la tutelle : le ministre chargé de la santé peut retirer l'agrément d'un comité si les conditions d'indépendance, de composition ou de financement nécessaires pour assurer sa mission dans les meilleures conditions ne sont plus satisfaites (**Art. L. 1123-5**).

### III.3.8. Le suivi

La régulation de la recherche s'effectue principalement sur l'élaboration de l'avis en séance : en effet, le CCPPRB n'a pas de rôle prévu dans le suivi ultérieur des recherches notamment dans leur application. La seule modalité de suivi est l'attribution d'un avis sous réserve de transmissions d'informations complémentaires par l'investigateur au cours de la recherche avec possibilité ultérieure de modification de l'avis (**Art. L. 1123-9**).

Le promoteur assume en effet seul la détection et le signalement des effets indésirables comme le note l'article **L.1123-8**: « Le promoteur informe, dès qu'il en a connaissance, l'autorité administrative compétente de tout effet ayant pu contribuer à la survenue d'un décès, provoquer une hospitalisation ou entraîner des séquelles organiques ou fonctionnelles durables et susceptibles d'être dues à la recherche. Le promoteur transmet également à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé pour les produits mentionnés à l'article **L. 5311-1** ou au ministre chargé de la santé dans les autres cas toute information relative à un fait nouveau concernant le déroulement de la recherche ou le développement du produit ou du dispositif faisant l'objet de la recherche lorsque ce fait nouveau est susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche. Il informe, selon le cas, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé ou le ministre chargé de la santé de tout arrêt prématuré de la recherche en indiquant le motif de cet arrêt. »

## **IV. Les travaux parlementaires postérieurs concernant l'application de la loi de 1988**

### **IV.1. Le rapport de Jean-François Mattéi**

Le 15 novembre 1993, **Jean François Mattéi** présente son rapport au Premier Ministre et intitulé « La vie en questions : pour une éthique biomédicale<sup>49</sup> ».

Il y aborde notamment les questions soulevées par la loi **Huriet** et les conditions de son application. Il émet des propositions, que nous avons mentionnées en italique. Le rapport est basé sur la lecture de rapports officiels antérieurs et d'entretiens.

#### IV.1.1. L'avis de l'opinion publique

**Jean-François Mattéi** rappelle tout d'abord les données d'un sondage effectué par la SOFRES auprès d'un échantillon de 1 000 personnes âgées de 18 ans et plus :

- 72% des personnes interrogées pensent que la recherche est nécessaire, notamment pour sauver des vies,
- alors que 22% pensent que les progrès sont dangereux (la fréquence de cette dernière réponse croît avec l'âge et le nombre de diplômes des personnes interrogées).

Concernant la régulation de la recherche,

- 25% des sondés pensent que c'est aux médecins de la faire au cas par cas
- 53% citent les Comités d'Éthique,
- 10% le Parlement par le vote d'une loi
- et 6% pensent que la régulation de la recherche ne peut être sous-tendue par une quelconque règle.

La loi sur la recherche biomédicale concernerait un demi million de personnes par an.

#### IV.1.2. La définition de la recherche et de ses limites

Un premier constat s'impose quand on considère l'application de la loi : l'industrie pharmaceutique, qui l'avait souhaitée, est le principal dépositaire de protocoles (97% en 1991, 94% en 1992). Viennent ensuite, loin derrière, les industries de matériel biomédical et l'industrie des cosmétiques. Il existe, en outre, des domaines concernés par la loi qui sont méconnus par de nombreux interlocuteurs : par exemple les recherches en psychologie, en physiologie.

Quant aux organismes de recherche, l'INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) a vu là un moyen d'augmenter la protection des personnes et s'est porté de nombreuses fois promoteur alors que le CNRS (Centre National de la Recherche Scientifique) avait plus de difficultés pour deux raisons : la qualification des investigateurs dans des recherches comportementales (ils n'étaient pas médecins) et la méthodologie: le consentement induirait un biais dans l'étude.

L'INRA (Institut National de la Recherche Agronomique) a vu la loi de manière positive ; par contre le CEA (Commissariat à l'Énergie Atomique) a rencontré de graves difficultés étant donné l'interdiction par l'**article L. 44-2** du Code de la Santé Publique d'utiliser à d'autres fins diagnostiques ou thérapeutiques des radiations ionisantes.

Le champ d'application de la loi est contesté par ceux qui pratiquent les études de recueils épidémiologiques. Pourtant, un amendement proposé par le directeur de l'INSERM a abouti à retirer le terme « étude » du champ d'application de la loi, sous-entendant une application restreinte de la loi lors de prélèvement ou de geste invasif, tout en maintenant l'application de la loi de 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et à la liberté pour l'exploitation des données dans les recueils. Les autres contestataires sont certains industriels pour les essais de

phase IV et pour le génie biomédical et la cosmétique, notamment à cause de l'article **R. 2038** du Code de la santé publique qui mentionne que les objets, matériels et produits sont fournis gratuitement par le promoteur pendant le temps de l'essai.

Enfin, certaines disciplines telles que la pédiatrie, la gériatrie, la psychiatrie, la chirurgie et, à un moindre degré, toutes les recherches qui concernent des malades dont le pronostic est grave ou fatal ont des difficultés à appliquer la loi notamment pour le recueil nécessaire du consentement avant d'effectuer la recherche biomédicale.

*« Dans ses propositions, la mission estime qu'il ne semble pas souhaitable de réduire le champ d'application de la loi »* : elle doit donc être appliquée aux essais en cosmétique, matériel biomédical, recherche à visée cognitive, etc. Toutefois, *« trois points seraient à aménager : modifier l'article du Code de la santé publique pour permettre les recherches avec les radioéléments, solliciter l'avis de l'Académie de Chirurgie concernant les « premières chirurgicales » qui ne sont actuellement pas inscrites dans la loi alors qu'un aménagement serait possible dans les cas hors urgence. Enfin, les recherches de phase IV sur le médicament devraient être exclues de la loi **Huriet** puisqu'elles concernent des médicaments ayant déjà reçu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), ce qui allègerait les tâches des comités et de l'administration. »*

#### IV.1.3. Le fonctionnement des comités

La mise en place des comités a été laborieuse car les décrets d'application ont été tardifs, avec un manque de moyens notamment d'archivage et de secrétariat. Le rapport souligne leur *« rôle d'ores et déjà extrêmement positif pour la protection des personnes »*.

Il mentionne qu'un équilibre du nombre de comités est à trouver entre un nombre excessif entraînant une difficulté dans le fonctionnement (manque de comparaison) et un nombre insuffisant (entraînant un allongement des délais et une diminution de la qualité de l'avis).

Le rapport souligne les lacunes dans le suivi par l'administration : au niveau de la Direction de la Pharmacie et du Médicament les délais sont trop longs entre l'envoi des documents et les accusés de réception ; le suivi des effets indésirables n'est assuré que par le promoteur ce qui le laisse seul juge pour déterminer la sévérité de l'effet indésirable.

Dans ces propositions, il émet le fait *« qu'il semble nécessaire de réduire le nombre de comités (actuellement au nombre de 58). Il n'y a pas nécessité de constituer des comités spécialisés car une sollicitation d'expertise extérieure est possible en cas de besoin.*

*Les listes de membres proposés doivent être suivies par les services extérieurs de l'Etat, notamment pour s'assurer que les personnes veulent bien siéger. Une formation devrait être assurée par l'administration centrale.*

*Les avis des CCPPRB gagneraient à être normalisés (identification claire du comité examinateur et du protocole analysé, liste des membres présents et absents, motivation détaillée en cas d'avis défavorable).*

*Un arrêté devrait trancher les conditions de défraiement des membres et de rémunération des rapporteurs.*

*Les moyens en secrétariat devraient être pourvus.*

*Un fonds de garantie au bénéfice des éventuelles victimes qui se trouveraient dans l'impossibilité d'obtenir réparation de préjudices graves auprès de l'assureur et du promoteur devrait être créé.*

*Enfin, concernant l'administration, il faudrait renforcer son suivi : meilleure coordination entre l'Agence du Médicament, la Direction des Hôpitaux et la Direction Générale de la Santé, harmonisation des procédures administratives, délais raccourcis des procédures d'enregistrement, suivi immédiat des effets graves avec réponse adaptée nécessaire (contrôle sur place par exemple). »*

## **IV.2. Le rapport de Monsieur le Sénateur Claude Huriet**

Le 6 avril 2001, le sénateur **Huriet** enregistre le rapport n°267 au Sénat après avoir effectué une enquête par questionnaire auprès de l'ensemble des CCPPRB français<sup>50</sup>.

### IV.2.1. L'appréciation d'ensemble sur les apports de la loi

Dans son avant propos, le sénateur **Huriet** rappelle les apports de la loi pour la recherche biomédicale. Cette loi apparaissait indispensable parce qu'à cette époque la recherche biomédicale était mal encadrée, avec une pratique qui ne comportait aucune information des participants, mais aussi parce qu'il existait une contradiction entre les directives européennes, exigeant pour l'autorisation de mise sur le marché des médicaments des recherches notamment chez les volontaires sains.

A ce moment, l'absence de cadre juridique a été un argument pour préciser dans la loi les responsabilités civiles et pénales des chercheurs.

Pour le Sénateur, la loi a donc permis de mettre en place un cadre dont les principaux points sont : l'appréciation du rapport bénéfice/risque, la nécessité de l'information et du consentement et des mesures spécifiques pour les recherches sans bénéfice individuel direct (SBID)

La loi a aussi contribué à augmenter la qualité des protocoles.

Mais le Sénateur souligne aussi les difficultés de son application, notamment pour la mise en route des CCPPRB qui sont ses piliers et dont le fonctionnement ne paraît pas homogène. Ainsi, la Commission des Affaires Sociales a demandé le 9 mai 2000 au Sénateur de conduire une évaluation du fonctionnement des CCPPRB pour y apporter des améliorations. De plus, cette évaluation apparaissait nécessaire au Sénateur pour tenter de répondre aux interrogations soulevées par Monsieur **Jean-François Mattéi**<sup>49</sup> et par lui-même sous la forme de 9 questions écrites au gouvernement depuis 1996 concernant notamment les difficultés rencontrées par les CCPPRB pour leurs financements, la nomination des membres et l'application du champ de la loi, questions qui sont restées sans réponse.

Le rapport a été effectué grâce à deux outils méthodologiques :

- un questionnaire écrit personnalisé adressé à l'ensemble des 48 CCPPRB existants au moment de l'étude, portant sur le fonctionnement des CCPPRB,
- l'examen de la nature des avis rendus et l'audition de personnalités impliquées dans la recherche biomédicale.

#### IV .2.2. Les définitions de la recherche biomédicale et ses limites

La recherche concerne les médicaments dans 78% des cas, les dispositifs médicaux dans 10%, les recherches cognitives et d'ergonomie dans 9%, et les recherches en psychologie dans 3%. 62 % des recherches sont avec BID et 38% SBID.

De 1997 à 1999, les promoteurs sont : les firmes pharmaceutiques (60% des dossiers), les institutions, associations et personnes (35%), les fabricants de dispositifs médicaux (5%).

#### IV.2.3. Les critères de protection des personnes

Le rapport ne mentionnait pas les procédures et les critères mis en place dans l'élaboration des avis des comités.

#### IV.2.4. Le fonctionnement des comités

Les données sur la composition des comités ont été obtenues sur 24 CCPPRB. Le Sénateur mentionne l'impossibilité de différencier l'absentéisme de la vacance de poste.

Il individualise selon le pourcentage de présence : le groupe 1 (personnes qualifiées en matière de recherche) avec des taux élevés de présence 90%, les groupes 2 à 4 (médecins généralistes, pharmaciens, infirmiers) avec des taux de présence de 60% et les groupes 5 à 8 (personnes qualifiées en matière d'éthique, social et juridique, psychologues) dont les membres sont très peu présents.

Les causes d'absentéisme étaient lors de l'étude :

- le manque d'information des candidats pour le travail demandé dans les comités et l'absence d'indemnisation pour les professions libérales,
- le manque de motivation des candidats tirés au sort,
- la difficulté de nomination des membres liée à la lourdeur de la procédure,
- et le manque de renouvellement et d'affectation des candidats comme membres des CCPPRB par les tutelles.

Plusieurs propositions sont faites par le sénateur **Huriet** : *“ faire participer au CCPPRB des associations de patients, maintenir la composition actuelle des groupes mais supprimer la différence entre titulaires et suppléants et porter le nombre de membres à 16, effectuer un meilleur suivi des nominations, c'est à dire renforcer les moyens des Directions Régionales des Affaires Sanitaires et Sociales ou permettre aux établissements publics où siègent les CCPPRB de proposer des candidats, former les nouveaux membres (rôle possible de la Conférence Nationale des CCPPRB-CNCP-) et indemniser ou augmenter les dotations des Comités pour rétribuer la participation aux CCPPRB des professions libérales. ”*

Le type d'avis rendus se répartit de la façon suivante : avis favorables (59%), avis favorables sous réserve de modifications (39%) et avis défavorables (2%).

Le rapport souligne l'émergence d'un rôle de conseil non prévu par la loi : les CCPPRB sont de plus en plus sollicités par les investigateurs, en amont de la soumission, pour exercer un rôle d'aide à la construction du protocole. Selon le sénateur, *“ ce rôle de conseil ne lierait pas les CCPPRB à l'avis permettant la reconnaissance de cette aide. Pour respecter le pluralisme voulu par la loi, ce conseil se ferait par le biais d'un comité restreint. Toutefois, cette*

*modification doit s'inscrire dans la loi et doit être associée à d'autres mesures visant à informer les chercheurs. ”*

Les moyens : La difficulté de compréhension des processus du financement résulte, selon le sénateur, du manque de suivi des dossiers par la Direction Générale de la Santé (DGS). Par ailleurs, une réforme des financements des CCPPRB est intervenue en 1998, sans concertation. Auparavant les Comités recevaient une somme proportionnelle au nombre des dossiers (au prorata des droits fixes versés par les promoteurs). A partir de 1998, la DGS retient désormais deux critères : les charges salariales de fonctionnement, la situation des comités au vu des comptes de résultats et des bilans financiers. La dotation est ainsi calculée selon les budgets prévisionnels préparés par les Comités.

Plusieurs constatations ont été faites par le Sénateur:

- les droits perçus ne sont pas intégralement versés aux CCPPRB : ils transitent par un fond de concours géré par le Ministère de l'Economie, des Finances et de l'Industrie. Ils subissent des ponctions liées aux frais de gestions (10% pour le Ministère des Finances et 2% pour le Ministère des Affaires Sociales), dont l'importance étonne le sénateur. Il existe en outre un décalage d'un an entre le moment où les sommes sont recouvrées et celui où elles sont attribuées,
- les crédits dédiés aux CCPPRB ne sont pas isolés dans le budget du Ministère de la Santé,
- la DGS mentionne pourtant une augmentation des crédits des sommes attribuées aux CCPPRB mais l'on constate une lenteur des CCPPRB à percevoir les crédits, lenteur qui peut entraîner des glissements de lignes budgétaires.

La difficulté de compréhension de l'attribution des moyens aux CCPPRB a été soulignée par **François Chapuis** et par plusieurs CCPPRB. La DGS, dans son audition, estime qu'une réforme est nécessaire.

Aussi, le sénateur **Huriet** conclut : “ *Pour assurer une meilleure transparence des budgets, il faudrait effectuer une réforme en plusieurs temps : donner un statut aux Comités sous la forme d'un établissement public national permettant d'être un interlocuteur unique face à l'administration, individualiser le financement des CCPPRB, instaurer une réforme du financement avec la participation des CCPPRB à cette réforme, et affecter les montants des droits fixes à une structure différente de l'Etat sous la forme d'un établissement national qui redistribuerait ensuite aux comités selon des procédures établies. ”*

### **IV.3. Les travaux universitaires : l'étude de l'avis de 36 CCPPRB concernant l'injection intra cytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI) quant à la définition de la recherche biomédicale et de ses limites**

Le laboratoire d'Ethique Médicale et de Médecine Légale de la Faculté de Médecine de Paris 5 a effectué une étude en 1997 pour déterminer les limites de la définition de la recherche biomédicale fixée par les CCPPRB<sup>51</sup>.

Les 48 CCPPRB français ont été contactés par questionnaire au sujet d'une technique nouvelle de fécondation in vitro, l'injection intra cytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI). En effet, cette technique avait une importance fondamentale dans la fécondation car elle permettait à des couples, chez lequel l'homme avait une hypofertilité, d'envisager une procréation sans l'intervention d'un donneur extérieur. Cette technique permettait, même à des spermatozoïdes défectueux d'engendrer la vie, une fois injectés par la main de l'homme dans l'ovocyte. De plus, à l'époque, un rapport récent de l'Académie de Médecine insistait pour que le sujet bénéficie d'une évaluation rigoureuse car on pouvait craindre une prolifération des utilisations de cette technique (réservée jusque là au cas d'hommes atteints d'oligospermie avec asthénospermie). Les enfants nés par cette technique ne présentaient a priori pas de problème mais les délais d'observation étaient insuffisants.

Cette étude a montré qu'il y avait débat au sein des CCPPRB pour trancher si l'ICSI devait être considéré comme une recherche biomédicale, et donc bénéficier de protocoles impliquant le passage devant un CCPPRB. Or, cette technique s'inscrit théoriquement dans la définition de la recherche biomédicale telle qu'énoncée par la loi<sup>37</sup>.

Trois CCPPRB sur les 36 participants avaient reçu un dossier d'ICSI. Un s'était déclaré incompetent et avait demandé l'avis du CCNE et était en attente de la réponse, un autre avait envoyé le dossier, qui n'était pas vraiment mis en forme comme un protocole de recherche au comité d'éthique local, le troisième avait sollicité l'avis du CCNE qui avait répondu qu'il était compétent. Il avait donc rendu un avis positif assorti de recommandations.

Sur les 33 autres comités, 7 pensaient que les CCPPRB étaient compétents et que les protocoles comportant l'ICSI devait leur être soumis, 13 avaient une opinion contraire et 8 ne se prononçaient pas.

Enfin 27 CCPPRB sur les 36 CCPPRB participants pensaient que d'autres structures de régulations devaient, en partenariat avec les CCPPRB, mieux définir la pratique de l'ICSI.

Etaient cités : le Ministère de la Santé avec la Commission sur la Médecine Reproductive et la Biologie, le CCNE et les comités d'éthiques locaux.

Ainsi, les travaux parlementaires et universitaires menés postérieurement à la mise en vigueur de la loi mettent en évidence une hétérogénéité dans les définitions de la recherche et dans l'application de certains aspects la loi. Ils montrent ainsi l'intérêt d'une étude multicentrique et ils soulignent par ailleurs la nécessité de se rendre sur place à la fois pour pouvoir analyser le fonctionnement des comités, en terme, de composition, mais aussi pour déterminer, au regard de l'analyse de leur travail sur les protocoles de recherche, comment ils fondent leurs avis.

## **TROISIEME PARTIE**

### **METHODOLOGIE**

**Résumé :** *Cette thèse s'inscrit dans le cadre d'un Projet Hospitalier de Recherche Clinique déposé en 1998 au Ministère de la Santé.*

*Nous décrivons la méthodologie initiale du projet au moment de son dépôt puis les remarques des rapporteurs qui ont conduit à l'élargissement de l'étude, quant à la période couverte et au nombre de CCPPRB concernés (vingt).*

*L'étude s'oriente autour de trois axes :*

- Axe 1 : Analyser les valeurs individuelles des membres c'est-à-dire définir le corpus de connaissances qu'ils utilisent concernant notamment la définition de la recherche biomédicale et ses limites*
- Axe 2 : Etablir par les études des avis rendus les critères de protection des personnes dans leur appréciation théorique et pratique*
- Axe 3 : Analyser les procédures mises en place au sein des CCPPRB pour assurer la protection de personnes telle qu'ils l'ont définie.*

*Elle a été menée au moyen d'entretiens, d'étude de dossiers et de participation (en simple audition) aux séances.*

*Elle respecte l'anonymat des centres participants.*

#### **I. La genèse de l'étude déposée au PHRC**

Cette étude a été élaborée par le Laboratoire d'Ethique Médicale et de Médecine Légale de la Faculté de Médecine de Paris 5 et a reçu le soutien de la Conférence Nationale des CCPPRB (CNCP).

Une étude de faisabilité avait été effectuée au préalable au sein du CCPPRB de Paris Necker et avait fait l'objet d'une partie de la thèse de **Nadège Leroux** intitulée : « Le concept de

protection des personnes en recherche biomédicale: application dans le cadre de l'évaluation éthique des pratiques de recherche<sup>48</sup>».

Le projet a été déposé dans la sixième thématique du PHRC (Projet Hospitalier de Recherche Clinique) 1998 intitulée par le Secrétariat d'Etat à la santé et à l'action sociale: « Etude d'impact : évaluation de l'application et du retentissement de la loi Huriet et des lois de bioéthique ». L'investigateur principal était le Professeur Christian Hervé.

Le PHRC a été retenu sous le numéro PHRC 98-115.

Le PHRC indique que l'objectif de l'étude est le suivant : *«Les CCPPRB sont des organismes indépendants, conformément à la volonté du législateur, ce qui leur confère une autonomie de délibération pour les avis rendus. Certes, les CCPPRB rendent des avis qui ne sont que consultatifs, sans critère d'obligation ni de contrôle, les comités étant des organismes non juridictionnels. Néanmoins, ils représentent la seule instance de régulation sociale pouvant se porter garante d'une certaine légitimité et de la validité éthique d'une recherche. Ils constituent en quelque sorte la pierre angulaire de la régulation des pratiques de recherche et particulièrement de la protection des personnes qui y participent. Or il n'existe aucune étude sur les critères mis en jeu pour établir cette protection ».*

## II. Les objectifs de l'étude s'orientent autour de trois axes

Dans le projet déposé, les objectifs exposés sont : « *Au travers de l'évaluation des comités, il s'agit de dégager les valeurs individuelles et collectives qui sous-tendent les avis rendus par le groupe et d'étudier comment est opérée la protection des personnes ou au contraire quelles sont les limites de sa mise en œuvre. Une telle recherche, par ses conclusions, aidera à mieux définir en quoi les CCPPRB protègent effectivement les personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales.*

*Aussi, après dix années de fonctionnement et dans la perspective d'une meilleure connaissance des principes qui régissent l'encadrement d'une recherche, il est possible d'étudier aujourd'hui sur quels critères les avis sont rendus par les CCPPRB, que ces avis soient favorables ou défavorables. Il est nécessaire également d'évaluer la question qui en découle : comment et selon quelles procédures les CCPPRB répondent-ils en pratique à leur mission première de protection des personnes ? ».*

Ainsi, trois axes d'étude se dégagent :

Axe 1. Analyser les valeurs individuelles des membres, c'est-à-dire définir le corpus de connaissances qu'utilisent les membres des comités notamment concernant la définition de la recherche biomédicale et de ses limites,

Axe 2. Etablir les critères de protection des personnes dans leur appréciation théorique et pratique au travers l'étude des avis rendus,

Axe 3. Analyser les procédures mises en place au sein des CCPPRB pour assurer la protection de personnes telle qu'ils l'ont définie.

### III. Les réponses des experts du Ministère à la méthodologie initiale

L'étude devait porter sur 4 CCPPRB parisiens. Les outils méthodologiques reposaient sur des entretiens semi-directifs et des grilles d'analyse que nous détaillerons ci-après. Les critères de protection des personnes devaient être étudiés au travers des avis prospectifs et rétrospectifs sur trois ans des quatre CCPPRB participants.

Le projet soumis a reçu les remarques des experts qui ont conduit l'investigateur principal à modifier son projet. Ainsi :

- **la représentativité nationale de l'étude** devra être effective incluant des comités à Paris et hors Paris. La justification initiale du choix des 4 CCPPRB de Paris était un critère de faisabilité car ils avaient été les seuls à répondre à une première lettre adressée par l'investigateur à l'ensemble des CCPPRB pour présenter l'étude et solliciter leur participation. L'investigateur mentionne dans ses réponses au Ministère que, depuis le dépôt du projet, la Conférence Nationale des CCPPRB (CNCP) a contribué à promouvoir ce projet ce qui devrait permettre d'atteindre la représentativité voulue,

- **l'analyse rétrospective des dossiers** a pour objet de comprendre les motivations des avis et ne concernera donc que les avis non favorables car *“ c'est particulièrement sur de tels dossiers que doivent s'exprimer des tendances, des logiques différentes pouvant opposer les membres des comités ”*,

- pour permettre la faisabilité de l'étude, **l'analyse prospective** ne concernera pas tous les avis élaborés par les CCPPRB sur 3 années : les experts mentionnent que la méthodologie permettra d'effectuer l'étude dans la période d'attribution des fonds du PHRC, soit 2 ans environ.

- **un seul observateur** colligera les données pour assurer un gain d'homogénéité.

## **IV. La construction de l'étude**

Cette méthodologie a été discutée au sein de réunions regroupant l'investigateur principal et les CCPPRB participants.

### **IV.1. La détermination des centres**

#### *Critères d'inclusion des CCPPRB*

L'inclusion des centres s'est effectuée sur la base du volontariat après qu'un courrier ait été adressé à l'ensemble des 48 CCPPRB français, leur expliquant l'étude.

Elle respecte la répartition des centres déterminée à la suite des remarques des rapporteurs : 10 à Paris et 10 hors Paris.

Les 20 centres qui ont accepté de participer à l'étude sont :

- Dix CCPPRB à Paris : CCPPRB Aulnays sous Bois (Président: Dr Herman), CCPPRB Bichat Claude Bernard (Président: Dr Gruat), CCPPRB Cochin (Président: Pr Dutilleux), CCPPRB Créteil Henri Mondor (Président: Pr Galactéros), CCPPRB Kremlin Bicêtre (Président: Pr Hayat), CCPPRB Hôtel Dieu (Président: Dr Frija), CCPPRB Necker (Président: Pr Hervé), CCPPRB Pitié Salpêtrière (Président: Dr Aguetta), CCPPRB Versailles (Président: Dr Advenier), CCPPRB Saint Louis (Président: Dr Cussenot)

- Dix CCPPRB hors Paris : CCPPRB Champagne Ardenne (Président: Dr Fessard), CCPPRB Dijon (Président Pr Bedenne), CCPPRB Lille (Président: Pr Hatron), CCPPRB Lyon B (Président: Dr Chappuis), CCPPRB Marseille 2 (Président: Dr Bouvenot), CCPPRB Provence Alpes Côte d'Azur (Président : M Lafon), CCPPRB Rhône Alpes Centre Régional de Lutte contre le cancer Léon Bérard (Président: Dr Espinousse), CCPPRB Strasbourg 1 (Président: Pr Wolff), CCPPRB Toulouse 2 (Président: Dr Duguet), CCPPRB Tours (Président: Dr Bertrand).

## **IV.2. Le choix de l'observation externe et de l'observateur : le problème de la confidentialité**

La méthode employée pour l'observation en séance a été « l'observation non participante », c'est-à-dire que l'observateur n'intervient à aucun moment dans les débats du comité.

Cette méthode avait été discutée en réunion entre l'investigateur principal et les comités participants sur plusieurs points :

- L'observateur devait être une personne unique pour couvrir l'ensemble du projet et diminuer la subjectivité liée à l'observation. Les biais éventuellement introduits seraient ainsi toujours les mêmes tout au long de l'étude.

- Les CCPPRB participants à l'étude ont souhaité que cette personne soit un médecin, à la fois pour permettre une meilleure compréhension des protocoles de recherche par l'observateur mais aussi compte tenu de son habitude du secret lié à la pratique médicale.

- Le problème de la confidentialité des séances a été longuement débattu : en effet, la loi mentionne dans l'article **R1123-15** que les séances du comité ne sont pas publiques et qu'il y a obligation du secret pour les membres des comités, les personnes appelées à collaborer à leurs travaux et les agents relevant du statut général des fonctionnaires, sous peine de sanctions prévues dans le Code pénal concernant la divulgation des informations relatives à la nature des recherches, aux personnes qui les organisent ou qui s'y prêtent ou aux produits, aux objets et aux méthodes expérimentées (**Art. L. 1123-3**).

Des comités se sont montrés d'emblée hostiles à l'observation externe, préférant une observation interne par un membre du comité. D'autres ont évoqué le fait que l'observateur et tous les intervenants devaient signer un engagement de confidentialité. Comme argument en faveur de l'observation externe, l'investigateur principal mentionne que le Ministère de la Santé, dans le cadre du PHRC, a donné son accord, y compris sur l'aspect juridique, à cette recherche. De plus, méthodologiquement, l'observation externe non participante est la méthode permettant de recueillir le plus objectivement les données dans l'analyse d'un travail de groupe<sup>52</sup>.

Pour respecter cette exigence de confidentialité, l'observateur devait prendre des notes en séance ne mentionnant pas les noms des investigateurs, des promoteurs et des produits testés. L'investigateur principal et les comités participants ont souhaité que les résultats soient restitués de façon anonyme et groupée. C'est ainsi que, dans les résultats, le nom des villes des CCPPRB n'apparaît pas et que les numérotations des centres sont contiguës selon le thème étudié. En effet, le but de cette étude est non pas la comparaison des comités entre eux mais l'analyse de leur fonctionnement par rapport à des outils méthodologiques standardisés et établis en fonction des textes reconnus aux plans national et international sur la recherche biomédicale.

### **IV.3. Les périodes couvertes par l'étude**

L'étude comporte deux parties : une période prospective et une période rétrospective.

#### Période prospective

Dans la période prospective, chacun des axes a été analysé en recueillant, dans un premier temps, le corpus théorique des membres correspondant au thème de cet axe, puis en notant l'application pratique par les membres des comités lors de travaux en séance (2 séances prévues par centre). Pour voir l'ensemble des CCPPRB et traiter les données, la période d'étude devait être de deux ans.

Nous présenterons de façon initiale quelques résultats globaux pour que le lecteur puisse appréhender l'activité globale des centres et les difficultés rencontrées pour appliquer la méthodologie.

#### Période rétrospective

Elle concerne l'analyse des avis non favorables, dont la définition a été fixée en réunion entre les comités participants et l'investigateur principal. Outre les protocoles ayant reçu un avis défavorable d'emblée ou après amendement, il s'agit de protocoles jugés hors du champ de la loi de 20 décembre 1988 et des protocoles perdus de vue, c'est à dire sans réponse de la part des investigateurs et/ou promoteurs dans un délai supérieur à 1 an.

L'analyse porte de la date de création du CCPPRB à la date de visite par l'observateur.

La méthodologie utilisée est décrite ci-après au paragraphe IV.5.3.3. « L'analyse rétrospective ».

#### **IV.4. La construction méthodologique**

##### IV.4.1. La grille d'analyse des critères de protection des personnes

Une grille d'analyse des critères de protection des personnes a été élaborée par le Laboratoire d'Ethique Médical à partir de critères figurant dans chacun des trois textes nationaux et internationaux qui traitent de la régulation de la recherche à la fois chez les volontaires sains et chez les personnes traitées. Il s'agit de la déclaration d'Helsinki<sup>19</sup>, l'avis n°2 du CCNE<sup>25</sup> et de la loi **Huriet-Sérusclat** dite de protection des personnes dans la recherche biomédicale<sup>38</sup>.

Ces critères ont été classés en trois groupes :

- **administratifs** : la loi **Huriet-Sérusclat**<sup>38</sup> est le texte qui explique le plus les modalités pratiques de prise de décision des CCPPRB en France. C'est principalement sur ce texte que la détermination des critères administratifs a été effectuée. Leur absence équivaut en pratique à un dossier incomplet ; il s'agit de l'existence d'un promoteur, de la présence d'une assurance et des documents justifiant de la compétence de l'investigateur (notamment le curriculum vitae),
- **scientifiques** comprenant les pré requis permettant de déterminer l'intérêt thérapeutique et scientifique de la recherche, la qualité de la méthodologie qui doit être adaptée pour répondre à la question posée à travers le choix de la population étudiée (critères d'inclusion et d'exclusion, nombre de sujets). La méthodologie doit prévoir les règles d'arrêt précoce de l'étude en fonction de critères de dangerosité précis,
- **éthiques** comprenant deux grands chapitres :
  - l'évaluation du rapport bénéfice/risque au travers de la qualification de la recherche avec ou sans BID, la sécurité du produit, l'adéquation des moyens pour effectuer la recherche
  - la présence d'une lettre d'information puis d'un consentement.

Ainsi, la grille d'analyse des critères de protection des personnes dans la recherche biomédicale se présente ainsi :

<b>critères administratifs</b>		
- existence du promoteur	présent <input type="checkbox"/>	absent <input type="checkbox"/>
- assurance conforme	présent <input type="checkbox"/>	absent <input type="checkbox"/>
- compétence de l'investigateur	présent <input type="checkbox"/>	absent <input type="checkbox"/>
<b>critères scientifiques</b>		
- pré requis bien définis	présent <input type="checkbox"/>	absent <input type="checkbox"/>
- méthodologie adaptée	présent <input type="checkbox"/>	absent <input type="checkbox"/>
- nombre de sujets justifié	présent <input type="checkbox"/>	absent <input type="checkbox"/>
- critères d'inclusion et d'exclusion clairement énoncés	présent <input type="checkbox"/>	absent <input type="checkbox"/>
- règles d'arrêt précoces prévues	présent <input type="checkbox"/>	absent <input type="checkbox"/>
- intérêt thérapeutique	présent <input type="checkbox"/>	absent <input type="checkbox"/>
- intérêt scientifique	présent <input type="checkbox"/>	absent <input type="checkbox"/>
<b>critères éthiques</b>		
- information claire et adaptée	présent <input type="checkbox"/>	absent <input type="checkbox"/>
- consentement clair et adapté	présent <input type="checkbox"/>	absent <input type="checkbox"/>
- rapport bénéfice / risque >1	présent <input type="checkbox"/>	absent <input type="checkbox"/>
- qualification BID ou SBID appropriée	présent <input type="checkbox"/>	absent <input type="checkbox"/>
- adéquation des moyens pour faire la recherche	présent <input type="checkbox"/>	absent <input type="checkbox"/>
- sécurité du produit	présent <input type="checkbox"/>	absent <input type="checkbox"/>

Cette grille d'analyse des critères de protection a été utilisée dans les entretiens, et sous une forme un peu plus détaillée présentée en **annexe III** pour l'analyse des dossiers et rapports en séances.

#### **IV.4.2. Les entretiens semi-directifs**

##### IV.4.2.1. La construction de l'entretien

L'entretien semi-directif a été élaboré avec l'investigateur principal sur les bases de méthodologie de la recherche qualitative<sup>52</sup>.

Il comporte trois parties correspondant, pour chacune d'entre elle, aux thèmes des 3 axes énoncées précédemment. Nous les détaillerons pour chaque partie.

L'entretien est présenté en annexe III.

### ***Critères d'inclusion des membres interrogés***

Les entretiens ont été effectués pour avoir une représentativité de chaque comité :

- le Président dont un travail précédent<sup>48</sup> avait mentionné le rôle fondamental au sein du comité,
- un membre des groupes scientifiques (groupes 1 à 4)
- un membre des groupes non scientifiques (groupes 5 à 8) représentant la société civile.

Les membres interrogés devaient avoir une ancienneté fixée à plus de 6 mois dans le comité pour avoir une connaissance suffisante des procédures. Ils devaient être rapporteurs d'au moins un protocole à une séance observée permettant, pour les données concernant la protection des personnes, la confrontation de la définition théorique des connaissances à la mise en pratique au travers du rapport effectué.

#### IV.4.2.2. La mise en pratique de l'entretien

L'entretien était enregistré, avec l'accord de la personne, en rappelant que les résultats seraient restitués sous forme anonyme.

Ce guide a été testé sur 5 membres du comité où siégeait l'investigateur principal. Les remarques (portant sur l'ordre des questions et sur la forme de certaines d'entre elles) ont été intégrées pour obtenir l'entretien final.

#### IV.4.2.3. L'analyse des entretiens

Les entretiens ont été analysés à l'aide d'un guide d'entretien qui permet de noter, par question, tous les thèmes évoqués lors des réponses aux questions. Ce guide a été appliqué en double aveugle par l'évaluateur ayant effectué l'étude et par un autre chercheur, sur 10 entretiens, pour analyser la pertinence de la grille de lecture et la valider.

Les réponses ont ensuite été transcrites sur un tableur excel. Une analyse statistique a été effectuée à l'aide de statistiques descriptives. Elle a comparé les fréquences de réponses entre les présidents (appelés groupe 1 ou G1), les membres scientifiques (appelés groupe 2 ou G2)

et les membres non scientifiques (appelés groupe 3 ou G3) puis entre les groupes scientifiques (représentés par les présidents et les membres scientifiques) et les membres non scientifiques. Les résultats ont été considérés comme significatifs si  $p < 0,05$ , avec un effectif théorique suffisant ( $>$  ou égal à 5).

Dans le rendu des résultats des entretiens, nous mettrons en annexe V les résultats complets des entretiens. Dans le texte des résultats, ne seront reprises que les réponses données avec un haut rang de fréquence.

#### **IV.4.3. L'analyse théorique des procédures**

L'analyse théorique des procédures mise en place par les CCPPRB a été effectuée à partir d'une grille de recueil standardisée de données établie par le Laboratoire d'Ethique Médicale avec les CCPPRB participants et avec comme support les données recueillies chaque année par les comités pour l'établissement de leur rapport d'activité. Cette grille, présentée en annexe IV, permet de recueillir les procédures :

- sur le fonctionnement des CCPPRB: le nombre de séances par mois, le nombre moyen de nouveaux dossiers par mois, la présence d'une limitation du nombre de dossiers par séance, le nombre et le mode de détermination des rapporteurs, les modalités de la présence de l'investigateur et/ou du promoteur en séance, le pourcentage de dossiers acceptés d'emblée, l'existence d'un procès-verbal de la séance, les documents remis aux membres et aux rapporteurs pour la séance et le nombre de dossiers traités par an depuis la création du comité,
- sur les caractéristiques des membres des CCPPRB: le nombre de membres nommés par le préfet en fonction des différents groupes, le nombre de pédiatres au sein des comités, les raisons des postes non pourvus, le sexe, l'âge, l'ancienneté, la formation donnée aux membres à leur arrivée au Comité, la profession des membres des groupes 1 et 5, le groupe d'appartenance des présidents, le nombre moyen de membres en séance et leur statut (titulaires ou suppléants), l'assiduité des membres aux séances (cotée de 1 à 4).

## **IV.5. L'analyse des résultats a été faite autour des trois axes de l'étude**

### IV.5.1. Axe I : Analyser les valeurs individuelles des membres c'est-à-dire définir le corpus de connaissances qu'ils utilisent concernant notamment la définition de la recherche biomédicale et ses limites

Les outils d'analyse sont :

- IV.5.1.1. L'analyse théorique : la partie 1 des entretiens semi directifs (questions 1 à 12)

Les questions 1 à 7 portent sur la nature du corpus de connaissance utilisé par les membres en séance pour discuter des dossiers. Elles évaluent ses connaissances sur la recherche biomédicale avant l'entrée au CCPPRB, liées à sa profession et/ou à sa motivation personnelle à étendre ses connaissances et/ou à son expérience propre de la recherche et/ou à son expérience acquise depuis son arrivée au CCPPRB (questions 1 à 7).

Les questions 8 à 12 précisent la définition de la recherche biomédicale, les limites de son champ d'application et le rôle du CCPPRB dans la recherche biomédicale.

- IV.5.1.2. l'analyse pratique : l'étude des dossiers discutés en séance pour lesquels le comité a analysé les délimitations du champ de la loi en notant les critères qui ont déterminé l'inclusion ou l'exclusion du protocole dans celui-ci.

### IV.5.2. Axe II : Etablir par les études des avis rendus les critères de protection des personnes dans leur appréciation théorique et pratique

- IV.5.2.1. L'analyse théorique :

Ces critères sont définis par les membres de façon théorique dans la partie 2 de l'entretien (questions 13 à 25):

- la question 13 permet de définir les connaissances des membres sur la création de la loi,
- les questions 14 et 15 permettent l'analyse globale des critères de protection des personnes. Les questions 16 à 19 permettent d'établir comment les membres définissent les critères scientifiques et éthiques et quelle valeur ils leur attribuent,

- enfin, les questions 20 à 25 amènent des précisions sur l'évaluation au sein du comité de deux points importants de la protection : l'évaluation du rapport bénéfice/risque (questions 20 à 22) et les modalités de la délivrance de l'information et du recueil du consentement (questions 23 à 25).

- IV.5.2.2. L'analyse pratique :

Nous avons analysé comment les critères étaient utilisés dans l'étude des avis rendus (au sein des rapports et de la discussion en séance) :

Pour tous les protocoles, on a noté le domaine d'activité de la recherche en reprenant les critères retenus par le sénateur **Huriet** dans son rapport<sup>50</sup> : médicaments, dispositifs, études comportementales et psychologiques, physiologies. Nous avons isolé par ailleurs les protocoles comportant de la pédiatrie au vue des objectifs de la directive européenne 2001/20/CE dont nous reparlerons<sup>53</sup>.

Nous avons analysé dans les rapports énoncés oralement par les rapporteurs en séance, et au cours des discussions en séance, comment sont utilisés les critères de protection, au moyen de la grille d'analyse:

Dans les rapports :

L'observateur remplissait une grille d'analyse de la protection des personnes en fonction de ce qu'énonçait oralement le rapporteur. Ensuite les remarques (Rm) des rapporteurs sur le dossier étaient rangées en deux classes:

- *soit positive* : le rapporteur informe les membres des comités de la bonne qualité de la partie du protocole concernée (par exemple : le contenu de la lettre d'information est adapté à la population visée),
- *soit négative* : le rapporteur souhaite une modification (par exemple, la lettre d'information est trop complexe et doit être réécrite).

Nous avons détaillé plus longuement la nature des remarques négatives car elles reflètent les critères qui déterminent l'avis du CCPPRB dans un sens éthique, scientifique ou administratif.

Nous avons calculé le taux de remarques positives et négatives par protocole de recherche. Nous avons comparé, par centre, le taux de remarques positives par rapport

au taux de remarques négatives et rapporté le taux global de remarques par rapporteur, pour déterminer l'impact du nombre de remarques selon le nombre de rapporteurs.

Dans la discussion en séance :

La grille de recueil de données (semblable à celle utilisée par les rapporteurs) était remplie dans une seconde étape après la séance. Les thèmes des remarques abordées étaient notés. Puis, les remarques ont été classées en deux catégories :

- *les remarques émises en séance sans changement par rapport à celles du rapporteur* : elles peuvent être positives ou négatives. Elles comprennent aussi les explications demandées par les membres en séance sur le protocole,
- *les remarques entraînant une variation du contenu des rapports*: le travail en séance a apporté un élément contributif aux rapports c'est-à-dire :
  - une remarque positive ou négative sur une question non traitée dans le rapport,
  - et/ou le rapporteur émet une critique mais le groupe valide le critère énoncé dans le protocole,
  - et/ou le rapporteur émet une remarque positive sur un thème du protocole mais le groupe refuse de suivre son avis et prononce une critique pour le même thème.

La répartition entre les différents types de remarques a été calculée en pourcentage des remarques totales.

Analyse selon la répartition des critères :

Nous fondant sur le nombre total des remarques selon les critères évoqués ci-dessus, nous avons effectué une analyse du fonctionnement des différents centres.

#### IV.5.2.3. La validation de la cohérence des réponses

Les critères de protection constituent des éléments essentiels dans la validation de la protection des personnes dans la recherche médicale.

En conséquence, nous avons effectué des analyses de cohérence entre :

##### 1. le discours des membres aux entretiens et leur application dans les rapports

Nous avons confronté les grilles de protection des personnes issues de l'analyse de la question 15 de l'entretien intitulée : « **Quelles sont les dispositions principales assurant la protection des personnes que vous attendez dans un protocole de recherche?** » avec celles issues du travail du rapporteur en séance et nous avons noté les critères concordants et discordants.

##### 2. le discours des rapporteurs en séance confronté aux rapports écrits

L'observateur demandait à voir les rapports écrits des rapporteurs, soit au moment des séances, soit après (par envoi postal par exemple).

Les rapports écrits étaient analysés après la séance. On a confronté le discours oral du rapporteur avec son rapport écrit en notant le type de discordances.

Les remarques (Rm) ont été analysées en les classant en trois sous types :

- les remarques positives ou négatives non abordées oralement mais par écrit

- les discordances entre l'écrit et l'oral :

- une remarque positive est faite oralement alors qu'une remarque négative est notée,
- une remarque négative est faite oralement alors qu'une remarque positive est notée,
- le rapport écrit note que le rapporteur « ne sait pas » se prononcer sur l'item concerné alors qu'oralement, il émet une remarque positive ou ne dit pas son incertitude.

La répartition des différentes remarques a été effectuée en pourcentage par rapport au nombre total de remarques et exposées dans un tableau.

On notait aussi si les rapporteurs s'exprimaient ou non en séance et le pourcentage de rapports discordants par rapport au total.

### 1. les incohérences entre les rapports de plusieurs rapporteurs

Lorsqu'il y avait plusieurs rapporteurs, on notait les discordances entre les rapports : combien de dossiers étaient concernés, le type (sur quel thème), les répercussions sur l'avis final et les et le mode de résolution des discordances en séance.

### IV.5.3. - Axe 3 : Analyser les procédures mises en place au sein des CCPPRB pour assurer la protection de personnes telle qu'ils l'ont définie.

- IV.5.3.1. L'analyse théorique :

Elle s'effectue :

- au moyen de la grille de recueil du fonctionnement théorique des CCPPRB présente en annexe IV. Elle évalue les procédures concernant le nombre de réunions par mois, leur préparation (formation, attribution des rapports et à quel groupe), la composition du CCPPRB et leur assiduité aux séances (estimée par la secrétaire qui a en mains les feuilles de présence depuis leur nomination),
- au travers de la troisième partie de l'entretien (questions 26 à 39) qui concerne la description du fonctionnement du comité : l'organisation générale (question 26), le mode de détermination des avis non favorables qui doivent être particulièrement détaillés (questions 27 à 30), l'évaluation des liens existants entre les CCPPRB (questions 30, 31), les procédures conduisant à l'avis final (questions 32-33), le rôle des différents groupes sur l'avis : entre les groupes scientifiques et non scientifiques (question 34), le rôle de l'expert et du rapporteur (questions 35 et 36), le rôle de l'investigateur ou du promoteur (question 37) ; enfin, pour les deux questions finales l'évaluation par les membres eux-mêmes du fonctionnement des CCPPRB (questions 38 et 39).

Cette troisième partie permet à l'observateur de s'assurer que la vision du comité qu'il a sur la base de quelques séances correspond bien au fonctionnement habituel tel que le vivent les membres.

- IV.5.3.2. L'analyse pratique par les procédures mises en œuvre en séance.

### *Méthodologie*

Le type de méthode (observation non participante) a été déterminé à partir d'un ouvrage concernant les recherches qualitatives<sup>52</sup>. Cette observation était non participante : à aucun moment, au cours de la séance, l'observateur ne prenait la parole.

Le nombre de séances observées avait été fixé à deux, espacées de 30 jours, délai légal à partir duquel un avis doit être délivré en cas de renseignements complémentaires. Ainsi, la méthodologie permettait en théorie l'observation du devenir complet des dossiers.

De plus, la participation à deux séances permettait de diminuer les biais liés à l'observation : le comité étant plus habitué à la présence de l'évaluateur, lors de la deuxième séance. La réticence du comité et les probables modifications liées à la présence de l'évaluateur étaient cotées par lui de 1 à 3.

Avant chaque séance du comité, l'observateur présentait l'étude avec ses objectifs et sa méthodologie, en rappelant que la prise de notes était anonyme, c'est-à-dire ne comportant pas les noms des membres, des médicaments analysés, des investigateurs et des promoteurs. L'observateur rappelait qu'un droit de regard sur les notes était possible.

Il établissait un plan de table, en notant la catégorie à laquelle appartenait les personnes présentes et leur profession. Il notait la présence de la secrétaire. Le recueil du travail en séance se faisait à l'aide de notes manuscrites relevant le nom et le thème abordé par l'intervenant.

La multidisciplinarité du comité étant une donnée essentielle dans la loi, l'observateur notait la répartition des rapporteurs entre les groupes scientifiques et non scientifiques.

L'observateur notait aussi la durée totale de la séance en la rapportant au nombre de dossiers discutés.

L'organisation du comité était notée :

- comment et par qui étaient présentés les dossiers,
- quels étaient les rapporteurs,
- sur quels outils de travail travaillaient les membres et les rapporteurs,
- comment la décision finale était prise (consensus tacite, vote).

Les grilles de recueils des données étaient remplies dans une seconde étape.

L'analyse des procédures en séance s'est concentrée sur la gestion des remarques négatives amenant des variations de l'avis selon les rapports. En effet, au travers de la gestion de ces " désaccords ", on pouvait voir qui prenait la parole au sein du CCPPRB et comment s'élaborait l'avis final.

Enfin, les différents types d'avis étaient recueillis ainsi que le suivi des dossiers lors des réunions suivantes.

Analyse de la discussion : Pour analyser la structure de la discussion et les modes de décision finale au sein des CCPPRB, nous nous sommes appuyés sur le travail de deux philosophes **Jürgen Habermas** et **Tristram Engelhardt** exposé dans un DEA sur l'éthique discursive effectué par **Jean-Marie Therrien**, philosophe et responsable d'un comité d'éthique de la recherche au Québec<sup>54</sup>.

Ces deux philosophes proposent deux méthodes pour établir une décision commune entre des groupes de personnes ayant des valeurs différentes:

- **Jürgen Habermas** s'attache à émettre des règles permettant de créer une situation idéale de parole devant aboutir à un consensus réel. Ainsi, pour la situation idéale de parole, il faut que chaque participant dispose d'une chance égale :

- d'initier et de continuer la conversation, de présenter des recommandations, de demander des explications,
- de demander à toute personne de justifier rationnellement des affirmations,
- d'exprimer ses positions, ses sentiments ou ses souhaits,
- de commander, de s'opposer et de permettre.

Les principes qui garantissent la création d'une situation idéale de parole sont : la publicité de l'accès, l'égalité dans l'initiation et la continuité de la discussion, l'égalité dans la commande et l'opposition, la sincérité des participants, la possibilité de prendre position sans contrainte<sup>55</sup>.

Au terme de la discussion, la solution envisagée sera le fruit d'un consensus visant une éthique déontologique et universelle : elle doit se préoccuper de la valeur prescriptive des normes universalisables qui peuvent gagner l'adhésion de tous, parce qu'elles incarnent manifestement un intérêt commun à tous, reprenant les principes d'**Emmanuel Kant** élaborés dans la Métaphysique des mœurs<sup>56</sup> mais adaptés, non pas à la prise de position d'un homme seul guidé par sa morale mais par un groupe. **Jürgen Habermas** qualifie sa morale de post métaphysique c'est-à-dire de pensée basée sur l'argumentation rationnelle en dehors de toute idéologie religieuse, de toute conception particulière de la nature humaine ou de toute finalité de l'action humaine<sup>54</sup>.

- **Tristram Engelhardt** pense que l'atteinte d'un consensus universalisable est utopique et qu'il existe, de fait, un pluralisme éthique indépassable. L'accord, en cas de résolution de conflits, ne peut se faire que sur des considérations non morales par une négociation pacifique, c'est-à-dire sans pressions physiques, dans le respect mutuel mais en pouvant user de persuasion ou d'influence. Certes, il faut valoriser l'accord librement consenti par la raison mais la rationalité argumentative ne suffit pas le plus souvent à convaincre les autres, et il faut alors se contenter du “ *comment agreement*<sup>54</sup> ”.

**Au total**, les résultats des séances ont été présentés par centre en notant les thèmes des remarques émises pour changer les protocoles, la répartition des débats entre membres scientifiques, non scientifiques et le président, le mode de résolution des remarques et le type de fonctionnement du comité selon les deux types d'éthique de la discussion.

#### IV.5.4. L'analyse rétrospective des avis non favorables

##### IV.5.4.1. Période de l'étude

Comme nous l'avons indiqué au chapitre IV.3 ci-dessus « Les périodes couvertes par l'étude », la définition des avis non favorables a été fixée en réunion entre les comités participants et l'investigateur principal. La période d'étude s'étend de la création du CCPPRB à la visite de l'observateur (de janvier 2001 à décembre 2001).

Outre les protocoles ayant reçu un avis défavorable d'emblée ou après amendement, il s'agit de protocoles classés hors du champ de la loi de 20 décembre 1988 et des protocoles perdus de vue, c'est à dire sans réponse de la part des investigateurs et/ou promoteurs dans un délai supérieur à 1 an.

##### IV.5.4.2 Matériel

Les données étaient constituées :

- des photocopies des avis non favorables envoyés à la tutelle,
- des lettres plaçant hors de la loi **Huriet-Sérusclat** les protocoles,
- et des compte-rendus des rapports d'activité des CCPPRB concernant les dossiers n'ayant pas eu de réponse à une demande des comités.

Les CCPPRB avaient pour mission de rendre anonymes ces lettres avant de les donner à l'évaluateur de l'étude, pour qu'aucun nom de médicament, d'investigateur ou de promoteur ne figure sur les documents transmis.

Les motifs des avis non favorables d'emblée ou après amendements et les protocoles perdus de vue ont été analysés selon la grille recensant les critères de protection des personnes. Les protocoles hors loi **Huriet-Sérusclat** ont été étudiés au regard des limites de la recherche biomédicale définis par les membres aux entretiens.

##### IV.5.4.3 Analyse des résultats

Pour tous les protocoles, on a noté le domaine d'activité de la recherche en reprenant les critères retenus par le sénateur **Huriet** dans son rapport<sup>50</sup>: médicaments, dispositifs, études comportementales et psychologiques, cosmétologies, physiologies. La répartition entre les protocoles citée dans le rapport **Huriet**<sup>50</sup> concernant l'utilisation de médicaments (78%), de dispositifs médicaux (10%) et de techniques en psychologie (12%) a été conservée.

L'analyse des avis défavorables et des protocoles perdus de vue s'est effectuée grâce à la grille d'analyse de la protection des personnes.

Pour les protocoles hors loi Huriet, les critères de mise hors du champ de la loi ont été colligés et notés.

## QUATRIEME PARTIE

### LES RESULTATS

**Résumé :** Les grands traits des résultats obtenus selon les trois axes choisis dans la méthodologie de l'étude sont les suivants :

**Analyse prospective (entretiens, dossiers, déroulement des séances) :**

***Concernant la valeur individuelle des membres des CCPPRB :***

Tous les présidents sont issus du milieu médical; les membres scientifiques ont un corpus de connaissance plus important que les membres non scientifiques, lié en grande partie à leur implication professionnelle dans la recherche biomédicale.

***Concernant l'analyse prospective (entretiens, dossiers, travail en séance des CCPPRB) :***

En matière de protection des personnes, les valeurs éthiques sont jugées prépondérantes, particulièrement l'information du participant. La notion du rapport bénéfice/risque est par contre beaucoup plus floue dans l'esprit des membres.

Il n'a pas été relevé d'incohérences notables entre le discours et la pratique.

***Concernant l'analyse des procédures :***

Le travail du rapporteur est essentiel, de même que les interventions des experts, aux comités, pour qui les critères scientifiques sont les plus importants dans leur jugement.

Le déroulement des séances est très dépendant de la personnalité des participants, particulièrement du président, les membres scientifiques se révélant être les plus actifs.

**Analyse rétroactive (avis défavorables, protocoles et amendements perdus de vue) :**

Les avis défavorables sont peu fréquents. Il y a un réel problème de traçabilité du secrétariat pour l'analyse des protocoles perdus de vue et des avis hors du champ de la loi Huriet-Sérusclat. Les critères d'exclusion de la loi sont conditionnés par le degré d'invasivité physique et la variation de la prise en charge habituelle par rapport aux soins.

## I. L'analyse prospective

### I.1. Les résultats globaux

#### I.1.1. Difficultés pour respecter les critères d'inclusion

Vingt CCPPRB avaient donné initialement leur accord pour participer à l'étude.

Un CCPPRB a retiré ensuite son accord au moment de la venue de l'observateur, avec comme argument une surcharge de travail trop importante (ce CCPPRB avait été cité dans le rapport du sénateur **Huriet**<sup>50</sup> comme ayant des difficultés de fonctionnement).

Par ailleurs, entre le moment de l'acceptation de son étude et sa mise en œuvre, le Ministère de la Santé a demandé à un CCPPRB hors Paris de clore son activité, en raison d'un nombre total de protocoles traités inférieur à la limite minimale requise.

Nous nous sommes alors appuyés sur le rapport du sénateur **Huriet**<sup>50</sup> pour tirer au sort un centre au sein des autres centres hors Paris ayant une activité à peu près équivalente, puis nous avons sollicité son accord pour participer à cette étude.

#### I.1.2. Difficultés de la mise en pratique lors de la venue de l'observateur

Sur les 19 CCPPRB participants, 5 CCPPRB étaient réticents à la venue de l'observateur. Celui-ci s'est déplacé pour expliquer avant une séance le projet et la méthodologie en laissant ensuite le comité délibérer et prendre sa décision :

- deux centres ont refusé l'observation externe, s'appuyant sur les arguments des juristes pour lesquels la loi imposait le huit clos. L'observation a donc été interne après que l'évaluateur ait formé à la méthodologie définie par l'étude un membre volontaire du comité. Les centres se sont engagés à recueillir les données d'une seule séance en raison de la charge de travail représentée par cette étude. Les rapports écrits des rapporteurs ont été tenus à la disposition de l'observateur,

- un centre a délibéré et a souhaité que l'observateur reste mais en s'engageant oralement à ce que l'étude ne retranscrive pas les noms des participants aux séances,

- un centre a accepté ensuite sans problème l'observateur ; le comité avait des craintes car ses membres n'avaient pas été renouvelés depuis la création du CCPPRB, malgré des demandes répétées aux tutelles,

- un centre a décidé, par vote, la venue de l'observateur pour une seule séance.

Dans aucun centre, les membres des comités n'ont souhaité regarder les notes prises. Un centre a fait signer un papier dans lequel l'observateur s'engageait à ne pas révéler le contenu des protocoles observés en séance ainsi que le nom des investigateurs et des promoteurs.

### I.1.3. Informations chiffrées globales

La période de recueil des données va de janvier 2001 à décembre 2001.

19 CCPPRB ont été visités, avec une analyse de 35 séances où ont été discutés 137 nouveaux dossiers précédés de 214 rapports. 168 de ces rapports émanent de membres des groupes scientifiques et 46 de membres des groupes non scientifiques.

Tous les entretiens ont été réalisés pour les 19 centres (n=57). La répartition hommes/femmes montre que le groupe des présidents comporte 3 femmes et 16 hommes, celui des membres scientifiques 7 femmes et 12 hommes, celui des membres non scientifiques 14 femmes et 5 hommes (**p=0,0006**).

Il y a eu au moins 1 membre interrogé, rapporteur au moment des séances, dans 13 centres.

## **I.2. La recherche biomédicale et ses limites (axe 1 de l'étude )**

### I.2.1. L'analyse à travers les entretiens

*Analyse du corpus théorique : Première partie de l'entretien*

Les entretiens figurent en **annexe V**.

#### I.2.1.1. La situation professionnelle des membres.

Les réponses à la première question concernant la situation professionnelle du membre interrogé (**question 1**) montrent que les présidents sont tous issus du domaine médical et sont impliqués dans la vie hospitalière. Ceci justifie l'analyse statistique groupée des membres scientifiques (présidents et membres scientifiques) par rapport aux membres non scientifiques.

Les membres scientifiques présentent une répartition équilibrée entre les chercheurs et les pharmaciens ; les médecins généralistes sont au nombre de 4.

Quant aux membres non scientifiques, 6 sur 19 ont une activité professionnelle qui les placerait dans les catégories scientifiques; or, pour 5 d'entre eux, ils siègent dans le groupe des membres compétents en matière d'éthique (groupe 5) car 2 appartiennent à des groupes de courants de pensée et 3 sont des scientifiques reconnus localement pour leurs compétences éthiques. Une personne était biologiste et, à sa retraite, a adhéré à une association la plaçant dans le groupe 6 au comité.

#### 1.2.1.2. L'ancienneté au sein du CCPPRB

Par la **question 2** on voit que l'ancienneté minimale de six mois au sein du CCPPRB a été respectée puisque l'ancienneté médiane est de 6 ans (de 1 à 12 ans).

Les modes d'arrivée au CCPPRB sont au nombre de 3, soit par demande volontaire, soit par tirage au sort sans réelle demande, soit par cooptation. Elles se répartissent harmonieusement entre les différentes catégories de membres (**question 3**).

Quant aux motivations à entrer dans un CCPPRB (**question 4**), les membres scientifiques (présidents et membres scientifiques) disent de façon plus fréquente, bien que ce ne soit pas significatif, que leur entrée à un CCPPRB était corrélée à un intérêt pour la recherche biomédicale en général, mais aussi pour la recherche dans leur domaine d'activité professionnelle.

Les membres non scientifiques mentionnent aussi un intérêt pour la recherche (n=8) mais aussi un rôle de représentativité de la société civile et des malades au sein du comité (n=6).

#### 1.2.1.3. Le corpus de connaissances

Lorsqu'on aborde le corpus de connaissances antérieures à la venue au CCPPRB (**question 5**), les membres scientifiques ont, avec une fréquence statistique significative, une expérience pratique plus fréquente que les membres non scientifiques de protocoles écrits et soumis à des CCPPRB.

Ainsi, comme le montre la **question 7**, les membres scientifiques ont de façon significativement plus fréquente participé à une recherche biomédicale particulièrement en tant qu'investigateur et promoteur (n=26). Les 6 membres non scientifiques qui ont participé à une recherche biomédicale l'ont fait, pour la moitié d'entre eux, en tant que patients. Pour 52,5% des personnes, tous groupes confondus (21 personnes), le fait d'avoir participé à une

recherche biomédicale leur a permis de mieux comprendre à la fois la difficulté d'écrire et de réaliser un protocole, mais aussi les contraintes qui pèsent sur les personnes qui effectuent les recherches (**question 7**).

Paradoxalement, les membres non scientifiques, ayant peu de formation pratique en tant que chercheur, sont significativement moins nombreux que les membres scientifiques à éprouver le besoin d'augmenter leurs connaissances : ils trouvent que les séances du comité constituent une formation continue suffisante (**question 6**). Le mode préférentiel d'acquisition des connaissances pour les 45 membres qui ont effectué une démarche personnelle d'augmentation des connaissances est la lecture de documents écrits (particulièrement la lecture des textes législatifs comme la loi **Huriet-Sérusclat**, des textes concernant l'éthique de la recherche et des articles médicaux).

#### 1.2.1.4. La définition de la recherche biomédicale et le rôle des CCPPRB

Les questions 8 à 12 précisent la définition de la recherche biomédicale et les limites de son champ d'application ainsi que le rôle du CCPPRB dans la recherche biomédicale. 30 membres scientifiques (77%) définissent la recherche biomédicale comme un moyen d'augmenter la connaissance (soit physiologique, soit physiopathologique) contre 11 membres non scientifiques (58%) (**question 8**). Les membres scientifiques ont d'ailleurs une vision significativement plus fréquente d'une recherche permettant d'augmenter les connaissances physiologiques de l'être humain.

Le rôle du CCPPRB dans la recherche biomédicale (**question 9**) retrouve, à fréquence égale de répartition entre les groupes, un rôle indiqué dans la loi **Huriet-Sérusclat** de veiller à la protection des personnes qui se prêtent aux recherches biomédicales (n=40). En second lieu pour les membres scientifiques, à une fréquence significative (n=20), le CCPPRB est une instance chargée de vérifier les protocoles et de valider ceux qui comportent les critères éthiques et scientifiques nécessaires à l'application de cette protection.

16 personnes pensent que les CCPPRB sont nécessaires comme tiers pour les chercheurs qui, engagés dans leur envie de recherche et de ce fait non objectifs, peuvent mettre à mal la protection des personnes. Le rôle des CCPPRB, comme instance multidisciplinaire permettant d'assurer une information adaptée aux personnes participant aux recherches biomédicales, est mentionné pour 14 personnes. Enfin, 10 personnes parlent du rôle d'aide à la

la recherche effectuée par les CCPPRB au travers de conseils d'aide à la rédaction pour les investigateurs.

Bien que les membres soulèvent dans la question précédente le rôle légal des CCPPRB, 49 (86%) estiment que l'ensemble des recherches ne leur est pas soumis (**question 10**).

Les réponses sont variées ; par ordre de fréquence, seraient exclues du champ de la loi : les recherches hors médicament telles que l'épidémiologie, la chirurgie, la psychologie et les dispositifs médicaux (n=10).

Il a été également relevé qu'il y aurait diminution de la méconnaissance de la loi par les chercheurs en diminution comme le constatent les membres, puisque le nombre de protocoles soumis aux CCPPRB augmente (n=7).

Toutefois, la nécessité du passage devant un CCPPRB peut se poser (**question 11**).

Les membres scientifiques pensent de façon significativement plus fréquente qu'il existe des recherches n'ayant pas besoin d'être soumises à un CCPPRB, notamment les enquêtes prospectives et rétrospectives sans prélèvements supplémentaires (n=27). Les autres réponses, données à moindre fréquence, concernent les techniques chirurgicales et les dispositifs médicaux (n=3).

4 personnes pensent que sont exclues les études comportant uniquement une prise de sang car celle-ci ne porte pas atteinte ni à l'intégrité physique ni psychique de la personne. Il en est de même pour 5 personnes concernant les recherches portant sur les " fonds de tubes ", c'est-à-dire pratiquées sur des reliquats de prélèvements sanguins effectués au cours des soins.

Enfin, 3 personnes excluraient les recherches sur la cosmétologie.

Quant aux critères d'exclusions précis d'un protocole hors du champ de la recherche, les membres scientifiques avancent des arguments groupés contrairement au non scientifiques (**question 12**) : les motifs d'exclusion de la loi sont :

- une absence d'invasivité et de prise en charge habituelle, pour 11 personnes,
  - une absence de variation par rapport à la prise en charge habituelle, pour 7 personnes,
  - une absence de geste invasif, pour 11 personnes,
- et l'absence de geste invasif, autre qu'une prise de sang, pour 5 personnes.

### I.2.2. L'analyse à travers les dossiers

#### *Analyse pratique de l'axe 1 : les protocoles à la limite de la loi **Huriet-Sérusclat***

5 dossiers ont été vus en séance permettant l'analyse de la pratique du comité concerné quant aux limites données au champ d'application de la loi.

Dans 3 cas (1 centre), les dossiers étaient soumis par l'investigateur pour savoir s'ils devaient entrer dans la loi. Deux en ont été exclus et un inclus, avec comme arguments d'inclusion dans la loi, la présence de gestes agressifs et la modification de la prise en charge habituelle pour le patient.

Dans un cas (1 centre), un protocole a été classé hors loi en raison d'une absence de modification substantielle de la prise en charge.

Dans un autre cas (1 centre), un dossier a été classé hors loi car il s'agissait d'un protocole observationnel.

#### **Au total :**

**Les entretiens montrent que les membres scientifiques ont une place prédominante au sein des comités : d'abord dans leur présidence, mais aussi par le fait qu'ils siègent parfois dans les groupes non scientifiques.**

**De plus, ces membres scientifiques sont, pour la plupart, des médecins ou des chercheurs impliqués de façon professionnelle dans le monde de la recherche. Ils ont par ailleurs acquis des connaissances avant de venir au CCPPRB. Ils ont une vision scientifique de la recherche qui est vécue comme un moyen d'augmenter les connaissances plutôt que d'améliorer les soins. Leur délimitation du champ de la recherche est claire, basée sur le degré d'invasivité et la modification des prises en charge habituelles des patients.**

**Les membres non scientifiques sont, quant à eux, moins familiarisés avec le monde de la recherche et ont de plus, moins engagé de démarches personnelles d'acquisition de connaissances: de ce fait, ils ont une vue de la délimitation de la recherche biomédicale plus floue que les membres scientifiques.**

Au-delà des définitions de la recherche biomédicale, nous allons maintenant analyser comment les membres définissent les critères à prendre en compte pour la protection des personnes.

### **I.3. Les critères de protection des personnes (axe 2 de l'étude)**

#### I.3.1. A travers les entretiens

##### I.3.1.1. La genèse de la loi

Concernant la genèse de la loi (**question 13**) les membres pensent qu'il y avait une légitimité à concevoir cette loi, à la fois pour protéger les participants, mais aussi pour combler le vide juridique (n=40). Pour 19 réponses, l'apport capital de la loi est la nécessité de délivrer une information car auparavant les personnes étaient incluses dans un protocole de recherche, à leur insu ; toutefois, les membres interrogés estiment que les conséquences n'étaient pas forcément délétères sur leur santé.

##### I.3.1.2. Les critères de protection des personnes

Deux questions portent sur les critères de protection des personnes : l'une concerne la vision portée de la protection des personnes énoncée dans la loi (**question 14**), l'autre sur la protection telle qu'elle est appliquée concrètement dans un protocole de recherche (**question 15**). La grille de recueil des critères de protection a été appliquée pour les deux questions. Les analyses statistiques n'ont pas montré de différences statistiques significatives entre les groupes.

Dans les deux cas, les critères éthiques arrivent avec une fréquence beaucoup plus importante par rapport aux deux autres, représentant 72,5% des critères de protection dans la loi et 53% dans les protocoles de recherche. Dans l'aspect concret d'un protocole de recherche, les aspects administratifs arrivent à égale fréquence avec les critères scientifiques.

Lorsque l'on considère les trois éléments les plus fréquemment cités, nous relevons :

- la présence d'une lettre d'information, dont la nature est correctement adaptée à la population étudiée arrive en tête dans les critères de protection de la loi et dans les protocoles, représentant dans 38 et 36% respectivement des critères éthiques,
- les autres critères importants cités dans la protection des personnes sont l'évaluation du rapport bénéfice/risque
- puis la méthodologie.

Enfin, les personnes interrogées pensent que la loi, en créant les CCPPRB qui analysent de façon complète les protocoles, a permis de contribuer à la protection des personnes.

### I.3.1.3. Le poids des éléments scientifiques et éthiques

Dans l'approbation d'un protocole de recherche, le poids des éléments scientifiques et éthiques est équivalent pour la majorité des membres (66,6%) (**question 16**). 9 mentionnent que les critères éthiques ont un poids plus important étant donnée la qualité scientifique actuelle des protocoles de recherche.

La méthodologie est le critère scientifique donné en premier pour tous les membres (**question 17**).

Le clivage entre les groupes scientifiques et non scientifiques se voit dans les autres critères fréquents: les non scientifiques mentionnent, à une fréquence statistiquement significative les termes généraux de la loi **Huriet-Sérusclat**, qui demande de donner un avis sur la pertinence générale du projet sans préciser quels éléments ils prennent en compte pour se prononcer, alors que les scientifiques citent de façon significative les pré requis.

Quant aux éléments éthiques, la première réponse en terme de fréquence (n=18) montre que les personnes interrogées considèrent les CCPPRB comme des comités plutôt éthiques puisqu'ils classent la protection des personnes dans cette catégorie. Viennent ensuite la considération d'un rapport bénéfice/risque et la présence d'une lettre d'information et de consentement adaptée à la population étudiée. Enfin, en quatrième position, les personnes interrogées intègrent la discussion des protocoles en séance comme une véritable éthique de la discussion permettant, avec le débat multidisciplinaire, de se déterminer sur la pertinence du projet.

### I.3.1.3. La pertinence des critères scientifiques et éthiques

Pour la très grande majorité des personnes interrogées (54 sur 57), les critères scientifiques et éthiques sont des critères pertinents (**question 18**), parce qu'ils permettent l'étude complète d'un dossier pour 32 personnes et parce qu'ils sont inscrits dans la loi pour 22 personnes.

Ces critères sont tellement imbriqués et nécessaires qu'en cas d'opposition entre les deux (**question 19**), 46 personnes estiment qu'il faut discuter avec l'investigateur pour amener à la modification du protocole de recherche dans lequel les deux éléments, à la fois éthiques et scientifiques, doivent être présents et pertinents. Seulement 6 d'entre elles mentionnent une prépondérance entre les deux éléments et celle-ci est en faveur des éléments éthiques.

#### 1.3.1.4. L'évaluation du rapport bénéfice/risque

Les questions 20 à 22 précisent l'évaluation du rapport bénéfice/risque.

Dans l'analyse des risques et des dangers auxquels s'exposent les personnes qui effectuent des recherches biomédicales (**question 20**), les membres des CCPPRB sont conscients, pour 28 d'entre eux, qu'ils existent, qu'ils sont nombreux et qu'ils portent non seulement atteinte à l'intégrité physique mais aussi à l'intégrité psychique de la personne. Dix-neuf d'entre eux précisent la difficulté à analyser le rapport bénéfice/risque au sein des protocoles, en raison de la co-existence des risques attendus et des risques imprévisibles.

Cinq membres pensent que l'activité de recherche n'expose pas à plus de risque que celle liée aux soins.

Bien qu'ils soient conscients des risques liés à la recherche, les membres des comités ont une vision positive de celle-ci, comme le montre la **question 21**. Ils pensent, pour 39 d'entre eux, que la personne peut espérer un bénéfice alors qu'elle participe à une recherche sans bénéfice individuel direct. Pour 15 réponses, ce bénéfice est bien réel car le malade est mieux suivi médicalement lorsqu'il est intégré à un protocole de recherche et il améliore son pronostic; pour 20 réponses, le bénéfice serait psychologique et ressenti par le patient car il a l'impression d'être utile et qu'on s'occupe bien de lui (alors que ce n'est pas réellement le cas, il bénéficie du même niveau d'attention qu'un autre malade bénéficiant du même type de soins). Enfin, certains membres (5 réponses) pensent même que le bénéfice espéré peut être futur, la personne pouvant être atteinte de la maladie pour laquelle elle a testé le traitement lors du protocole de recherche.

Pour 20 autres membres, les bénéfices d'ordre psychologique de meilleur suivi ou d'impression d'utilité à la société ne peuvent être considérés comme de réels bénéfices : une recherche sans bénéfice individuel direct reste sans bénéfice pour la personne.

Seulement 7 membres connaissent véritablement le sens du mot « direct », qui signifie « immédiat » comme le dit la loi dans l'expression « avec ou sans bénéfice individuel direct » (**question 22**).

#### 1.3.1.5. Le consentement

Les questions 23 à 25 abordent le thème du consentement. Dans la **question 23**, les personnes interrogées n'accordent pas une place fondamentale au consentement des personnes, pour 45 d'entre eux. Au mieux, il est une composante de l'information représentant la partie écrite de celle-ci pour 16 personnes ; au pire il n'a aucune valeur en soi pour 12 personnes : il

représente simplement une procédure légale. Deux personnes précisent que cette non-valeur est due à la confiance totale des personnes vis-à-vis des investigateurs sans jugement possible de leur part.

Pour 15 personnes, dont plus particulièrement les membres non scientifiques, le consentement a une place essentielle et est assimilé à une garantie de délivrance de l'information et à un contrat liant la personne à l'investigateur. Il est le témoin de leurs obligations réciproques.

La procédure qui doit accompagner le consentement est la délivrance d'une information claire et adaptée pour la majorité des membres interrogés (**question 24**).

La **question 25** analysait la nécessité de demander aux investigateurs de mentionner les procédures concernant la délivrance de l'information et le recueil du consentement pour la recherche.

Dans la majorité des cas, pour 50 personnes, le comité ne demande pas ces procédures. De toutes façons, pour 33 d'entre elles, ce serait inutile car, pour 21, le travail d'analyse effectué par le comité multidisciplinaire pour rendre l'information claire et adaptée suffit et, pour 10 autres, des procédures ne sont pas envisageables car sa délivrance repose sur des règles de déontologie du médecin. Elles s'inscrivent dans l'ordre de la relation médecin-malade. 17 membres pensent que l'intégration de cette question à leur travail au comité serait intéressante pour discuter avec les investigateurs et les guider. 7 membres mentionnent que le comité regarde les procédures en termes de délai de réflexion (pour 3 membres), et lorsqu'il s'agit de populations vulnérables (pour 4 membres).

La question du contrôle apparaît au travers des réponses : 6 membres pensent que demander des procédures est inutile au vu de l'absence de contrôle par le CCPPRB de leur application. 4 membres pensent qu'établir de telles procédures s'inscrit dans une démarche de contrôle de la qualité de l'information.

### **Au total :**

**Dans la protection des personnes, les personnes interrogées attachent une plus grande valeur aux critères éthiques : d'abord la lettre d'information puis le rapport bénéfice/risque.**

**L'information est donc une composante essentielle de la protection et est même vécue comme étant à l'origine de la loi. Le CCPPRB protège ainsi les participants en**

**effectuant un travail multidisciplinaire pour rendre la lettre d'information adaptée à la population étudiée, à tel point que la nécessité de demander des procédures de délivrance de cette information aux investigateurs apparaît secondaire.**

**L'évaluation du rapport bénéfice/risque pose question puisque 19 personnes précisent qu'elle est difficile ; de plus, les réponses à la question 21 sous-entendent que les membres n'ont pas une définition claire de la qualification « avec et sans bénéfice individuel direct » puisqu'ils pensent qu'une recherche, même sans bénéfice individuel direct, peut apporter un bénéfice à une personne. Il existe ainsi une vision extrêmement positive de la recherche biomédicale au sein des CCPPRB basée sur les bénéfices escomptés.**

**Nous verrons en pratique dans l'examen des rapports et le suivi des discussions en séance comment sont utilisés ces critères de protection.**

### I.3.2. Dans les dossiers et les rapports

#### I.3.2.1. La répartition des dossiers en nombre

Le type de dossiers montre que les protocoles concernent :

- le domaine de la physiopathologie dans 28 cas,
- des médicaments dans 85 cas,
- des dispositifs médicaux ou chirurgicaux dans 20 cas,
- le domaine de la psychologie dans 4 cas.

Les protocoles concernent le domaine de la pédiatrie dans 5 cas.

#### I.3.2.2. Les remarques dans les rapports

Le nombre total de remarques positives et négatives est transcrit dans le tableau en **annexe VI**. Lorsque l'on considère les chiffres globaux pour les 137 dossiers, les remarques positives sont 2,5 fois supérieures en nombre aux remarques négatives.

Les taux de remarques total par dossier et par centre va de 2,6 à 21 (médiane à 11,5). Le taux de remarques positives est toujours supérieur au taux de remarques négatives, avec des proportions de 0,38 à 12,8 (médiane à 2,9).

Les taux de remarques par dossier par centre vont de 7 à 13,8 (médiane à 10,2) pour les centres où il y a un rapporteur par dossiers, de 4,9 à 11,5 (médiane à 7,4) pour les centres avec deux rapporteurs ; le centre avec trois rapporteurs a un taux à 2,66.

**Ainsi, la présence de plusieurs rapporteurs appauvrit le nombre de remarques au lieu de l'enrichir.**

Concernant l'analyse de contenu des remarques :

Le contenu des remarques positives et négatives est inscrit dans le tableau en annexe VI. Quand on détaille le contenu des remarques négatives, dans 16 centres sur 19, il prédomine sur les critères éthiques, avec une grande fréquence de remarques portant sur la lettre d'information (de 33 à 77% des remarques négatives en éthique ; médiane à 50).

Les remarques sont ensuite par ordre décroissant scientifiques puis administratives. Deux centres ont des remarques négatives plus fréquentes au niveau administratif, le troisième centre a des remarques négatives d'abord éthiques, puis administratives et scientifiques.

Des grilles ont été établies dans 10 centres pour aider le travail des rapporteurs. Elles sont utilisées dans des pourcentages allant de 44 à 100% des dossiers rapportés.

#### 1.3.2.3. Le travail en séance

Deux centres ont effectué une analyse d'observation interne dont un s'en est tenu aux rapports. Ainsi, dans 2 centres, le nombre de séances observées a été de une (dans un centre en interne et dans l'autre en externe). Dans les 17 autres centres, l'observation a été externe sur 2 séances.

#### 1.3.2.4. Le nombre de dossiers non discutés

Dans 7 centres, 37 dossiers n'ont pas été discutés, soit un pourcentage de non-discussion de 12 à 68% des dossiers présentés dans ces centres.

Cette absence de discussion des dossiers aux séances est due, dans deux centres, à un manque de temps pour 6 dossiers, les dossiers ayant été présentés en fin de séance. Les membres, fatigués, font confiance au travail des rapporteurs.

Pour les 31 autres dossiers, les rapporteurs sont des experts dans le domaine concerné par le protocole et émettent des avis qui ne sont pas remis en cause : 21 des dossiers ont un avis "favorable d'emblée", 2 ont un avis "favorable sous réserve des modifications demandées par les rapporteurs" et 8 ont un avis "en attente de questions soulevées par le rapporteur"

**Nos résultats montrent que, lorsque qu'une séance comporte plus de 6 dossiers, il y en a au moins un qui n'est pas discuté, ce qui témoigne de la charge de travail trop importante en séance.**

#### I.3.2.5. Les discussions en séance

##### *Taux de remarques en séance par dossiers*

Le taux de remarques en séance par dossiers va 0,7 à 10,3 (médiane à 4,41).

##### *Types de remarques*

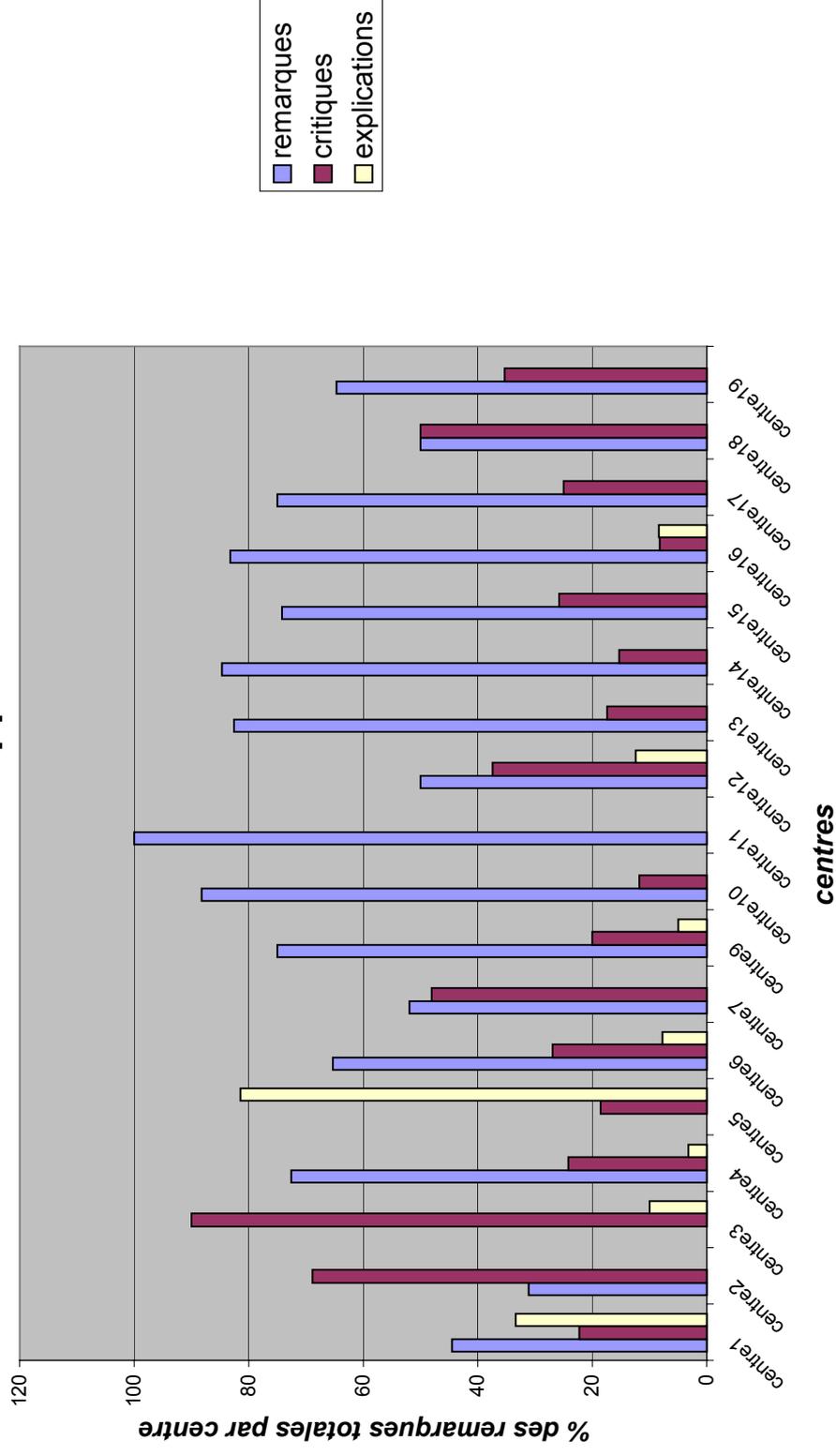
Le nombre de remarques qui amènent un changement par rapport aux protocoles est de 0% dans deux centres, puis représentent de 5,8 à 50% des remarques totales (médiane à 18,2%).

Dans le tableau I ci-après, nous présentons la répartition des deux catégories de remarques par centre et par rapport aux remarques totales: les remarques amenant à un changement quand on les compare à celles émises dans les rapports et celles qui vont dans le sens du rapport.

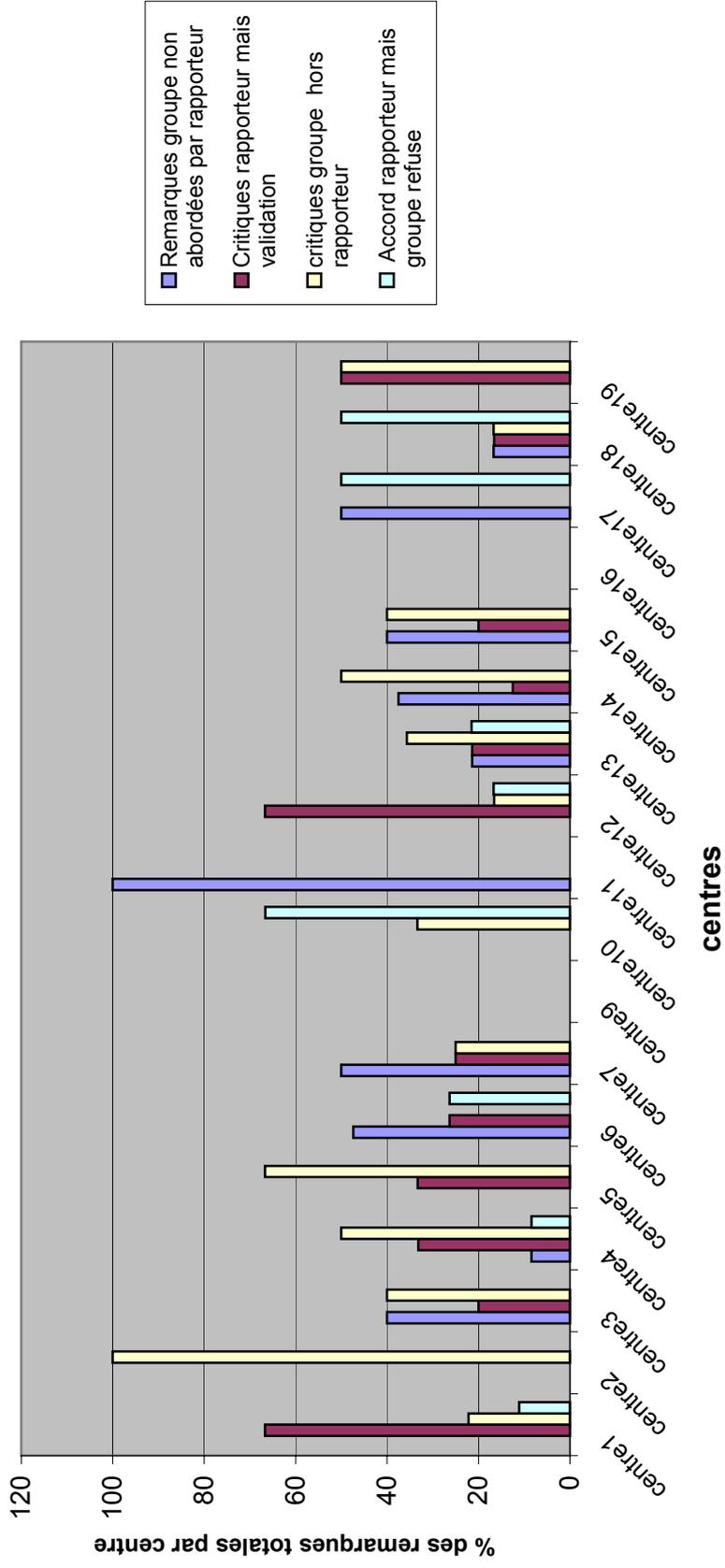
**TABLEAU I: REPARTITION PAR CENTRE des REMARQUES en SEANCE AMENANT ou NON à un CHANGEMENT des RAPPORTS**

	Remarques positives d'approbation	critiques	explications	total des remarques sans changement	Remarques positives non abordées par le rapporteur mais abordées en séance	Critiques négatives non abordées par le rapporteur mais abordées en séance	Critiques du rapporteur mais validation en séance	Accord du rapporteur mais le groupe refuse en séance et émet une critique	total des remarques avec changement
<b>centre1</b>	44,44	22,22	33,34	100	0	22,2	66,7	11,1	100
<b>centre2</b>	31,2	68,8	0	100	0	100	0	0	100
<b>centre3</b>	0	90	10	100	40	40	20	0	100
<b>centre4</b>	72,6	24,2	3,2	100	8,4	50	33,2	8,4	100
<b>centre5</b>	0	18,5	81,5	100	0	66,7	33,3	0	100
<b>centre6</b>	65,4	26,9	7,7	100	47,4	0	26,3	26,3	100
<b>centre7</b>	52	48	0	100	50	25	25	0	100
<b>Centre8</b>	75	20	5	100	0	0	0	0	0
<b>Centre9</b>	88,3	11,7	0	100	0	33,4	0	66,6	100
<b>centre10</b>	100	0	0	100	100	0	0	0	100
<b>centre11</b>	50	37,5	12,5	100	0	16,6	66,7	16,7	100
<b>centre12</b>	82,6	17,4	0	100	21,4	35,7	21,4	21,5	100
<b>centre13</b>	84,6	15,4	0	100	37,5	50	12,5	0	100
<b>centre14</b>	74,2	25,8	0	100	40	40	20	0	100
<b>centre15</b>	83,3	8,3	8,4	100	0	0	0	0	0
<b>centre16</b>	75	25	0	100	50	0	0	50	100
<b>centre17</b>	50	50	0	100	16,7	16,7	16,6	50	100
<b>centre18</b>	64,7	35,3	0	100	0	50	50	0	100

## Remarques n'apportant pas de changement par rapport aux rapports



## Remarques conduisant à modifier le rapport



### *Nature des remarques*

Deux centres n'effectuent pas de remarques de nature à changer le protocole ; dans les 16 autres centres, quand on compare les remarques éthiques avec les remarques scientifiques, elles sont plus fréquentes dans 8 centres, moins fréquentes dans 5 centres et égales dans 3 centres.

Le détail de la nature des remarques est présenté en [annexe VII](#).

### *Fonctionnement global des centres*

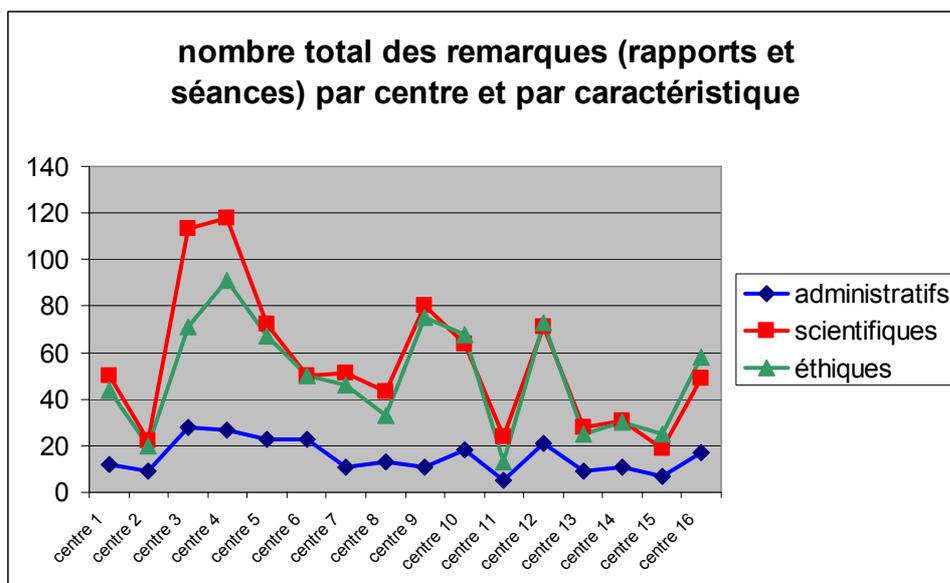
Nous avons effectué la somme totale des thèmes abordés dans les rapports et dans les séances puis nous avons calculé les médianes pour les différents critères administratifs, éthiques et scientifiques afin de définir le mode de fonctionnement des centres.

Cette analyse concerne les 16 centres inclus selon la méthodologie complète initiale c'est-à-dire ayant eu une observation externe de deux séances.

Les remarques administratives arrivent toujours en dernière position, quels que soient les centres.

Les centres travaillent plutôt sur des critères éthiques dans 4 centres et plutôt sur des critères scientifiques dans 11 centres. Un centre travaille sur des critères scientifiques et éthiques à nombre égal.

On peut résumer schématiquement de cette façon :



### Au total :

Tous les dossiers donnent lieu au moins à un rapport. Les rapports sont complets car ils abordent de nombreux thèmes. Quand il y a plusieurs rapporteurs par dossier, il y a un appauvrissement du nombre de remarques par dossier.

Les rapporteurs effectuent plus de remarques positives, ce qui tend à souligner la bonne qualité des protocoles de recherche. Quand ils effectuent des remarques négatives, elles portent majoritairement sur la lettre d'information.

Le travail en séance montre par contre des difficultés de fonctionnement : 37 dossiers sur les 137 (27%) n'ont pas été discutés par manque de temps et parce que les membres en séance font majoritairement confiance à l'avis des rapporteurs. Enfin, les remarques amenant à changer le protocole sont peu nombreuses.

### I.3.3. Analyse de la cohérence

#### I.3.3.1. Recherche de discordances entre le discours et la pratique des membres

##### *Faisabilité :*

Sur les 57 entretiens effectués, la confrontation entre les critères de protection énoncés dans les entretiens (**question 16**) et ceux appliqués en pratique dans les rapports a été possible pour 20 entretiens (2 présidents, 12 membres scientifiques et 6 membres non scientifiques) et 23 rapports.

Les raisons de l'impossibilité de mettre en pratique la méthodologie a été l'absence d'observation en séance dans 2 centres; dans 4 centres, les membres non scientifiques n'effectuent pas de rapports, dans 1 centre, les rapporteurs sont tous des membres scientifiques extérieurs, experts et dans les autres cas, les rapporteurs ne pouvaient pas se libérer et/ou ne souhaitaient pas participer aux entretiens.

##### *Résultats :*

Les résultats sont présentés en **annexe VIII** (les thèmes énoncés en plus aux entretiens sont en orange et ceux abordés en plus dans les séances en jaune).

Dans 7 cas, l'entretien comportait un nombre de critères de protection inférieur à celui des rapports.

Dans 3 cas, le nombre était équivalent, les critères non énoncés aux entretiens étant compensés en nombre par les critères des rapports.

Dans 13 cas, les membres ne citaient pas tous les critères lors des entretiens et en ajoutaient dans les rapports.

**Au total, on voit par ces résultats que les rapports sont plus complets que l'énoncé des critères lors des entretiens, ce qui conforte la qualité du travail réalisé par les rapporteurs au sein des CCPPRB.**

### I.3.3.2. Recherche de discordances entre les rapports écrits et les discours oraux des rapporteurs

#### *Faisabilité*

Dans 13 centres, l'analyse des discordances n'a pas été possible pour deux raisons:

- dans 9 centres, le rapporteur lit intégralement son rapport, sans analyse de discordance possible,
- dans 2 centres, les rapports n'ont pas été mis à la disponibilité de l'observateur,
- 2 centres ont refusé l'observation en séance.

#### *Résultats*

Dans 6 centres, l'analyse de discordance a été possible : dans deux centres, il n'a pas été noté de discordances, dans 4 centres, des discordances ont été notées.

Lorsqu'on considère les prises de parole par les rapporteurs, dans 5 centres, les rapporteurs s'exprimaient tous; dans le centre où trois rapporteurs étaient nommés par dossiers, les rapporteurs ne se sont pas exprimés en séance dans 21% des cas (soit 12 rapports) ; ils avaient effectué un rapport écrit donné à la secrétaire et transmis en second lieu, une fois rendu anonyme, à l'observateur.

Le nombre de rapports discordants par rapport au nombre total de rapports est de 44 à 71,9% des rapports.

Les remarques dont on tient compte dans les questions transmises à l'investigateur sont les remarques écrites dans les rapports.

#### *Nature des remarques*

La présentation des résultats des 4 centres sous forme du tableau II montre :

**TABLEAU II : TYPE de DISCORDANCES entre les RAPPORTS ECRITS et les DISCOURS ORAUX des RAPPORTEURS**

	<b>Centre 1</b>	<b>Centre 2</b>	<b>Centre 3</b>	<b>Centre 4</b>
<b>Remarque positive non abordée à l'oral mais écrite (en %)</b>	40	85	73,8	88,8
<b>Remarque négative non abordée à l'oral mais écrite (en %)</b>	10	5	23,4	0
<b>Remarque positive orale alors qu'une remarque négative est notée (en %)</b>	20	0	0	0
<b>Remarque négative orale alors qu'une remarque positive est écrite (en %)</b>	0	10	2,3	11,2
<b>« Ne sait pas » de noté et remarque positive orale (en %)</b>	16,5	0	0,5	0
<b>« Ne sait pas » de noté et incertitude non dite à l'oral (en %)</b>	13,5	0	0	0
<b>Total en pourcentage (en %)</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

Le type de remarques est détaillé en **annexe IX**. Elles concernent aussi bien les remarques administratives, scientifiques ou éthiques.

**Au total, on constate que la plupart des remarques non dites oralement sont des remarques positives, n'entraînant pas à priori de modification éventuelle du protocole. Cependant, ce manque pourrait nuire à la richesse des débats en séances.**

*1.3.3.3. Recherche de discordances entre les rapports quand il y a plusieurs rapporteurs*

*Faisabilité*

L'étude de ce type de discordance a été possible dans 12 centres, 11 centres ayant deux rapporteurs par dossier et un centre ayant trois rapporteurs par dossier. La discordance est notée par thème lorsqu'un rapporteur émet une remarque positive et l'autre une remarque négative.

### *Résultats*

Deux centres n'avaient pas de discordances entre leurs rapporteurs ramenant à 10 le nombre total de centres étudiés.

Les résultats sont présentés sous forme de deux tableaux (tableau III) ci-contre selon la méthodologie décrite dans le point IV.5.2.3:

**TABLEAU III : TYPE de DISCORDANCE entre PLUSIEURS RAPPORTEURS**

	CCPPRB 1	CCPPRB 2	CCPPRB 3	CCPPRB 4	CCPPRB 5	CCPPRB 6
Discordance entre les rapporteurs						
Nombre de dossiers concernés	2	3	1	1	1	4
Nombre total de dossiers	6	13	6	3	2	8
Type de discordance dans le rapport	1. intérêt thérapeutique et rapport bénéfice risque 2. critères d'inclusion et d'exclusion	1. compétence de l'investigateur et lettres d'information 2. critères d'inclusion et adéquation des moyens 3. lettres d'information et de consentement	Rapport bénéfice/risque et qualification de ce rapport	Discordance sur l'assurance et ses modalités	Lettre d'information et nombre de sujets	2 sur les lettres d'information et 2 sur les lettres de consentement
Discordance sur l'avis final des rapporteurs	1. avis favorable sous réserve/avis conditionnel	Non (1 et 3 avis favorable, 2. avis différé)	Non (avis favorables sous réserve)	Non (avis favorables sous réserve)	Non (avis favorable sous réserve de modifications)	Non (2 favorables sous réserve, 2 en attente)
Résolution en séance	Discussion entre les rapporteurs, le président et l'investigateur ; Rm deviennent positives après ces discussions	Remarques reprises dans les questions à l'investigateur sauf pour la compétence de l'investigateur jugée bonne par les membres scientifiques	Discussion avec l'investigateur qui justifie sa qualification avec BID	Vérification auprès du promoteur de l'assurance	Reprise des remarques qui sont adressées à l'investigateur	Reprise des remarques des rapporteurs

**TABLEAU III (suite): TYPE de DISCORDANCE entre PLUSIEURS RAPPORTEURS**

CCPRB	CCPRB 7	CCPRB 8	CCPRB 9	CCPRB 10
Nombre de dossiers concernés	5	4	1	3
Nombre total de dossiers	19	8	3	6
Type de discordance dans le rapport	1. information et consentement 2. critères inclusion et exclusion 3. assurance et critères inclusion et exclusion 4. Pré requis 5. méthodologie	2 sur les lettres d'information et 2 sur les lettres de consentement	Intérêt thérapeutique, lettre d'information et de consentement	1. lettre d'information, 2. consentement, 3. pré requis, méthodologie, compétence Investigateur
Discordance sur l'avis final	Oui pour 3. avis favorable/avis sous réserve ; Non pour les autres (4. avis différé, 2 et 5 avis favorables sous réserve 1. avis favorable)	Non (2 avis favorables sous réserve, 2 avis en attente)	Oui avis favorable et avis conditionnel	Non pour 1 et 2 : avis favorable, oui pour 3 : avis favorable et avis conditionnel
Résolution en séance	1. prise en compte des remarques, 2. et 4. demande à l'investigateur, 3. et 5. validés en séance par les membres scientifiques pour les critères scientifiques	Reprise des remarques des rapporteurs	Reprise des remarques des rapporteurs : avis conditionnel	1 et 2 reprises des remarques, 3 ; demande à l'investigateur pour les pré requis et la méthodologie ; compétence investigateur agréé en séance

Toutes les remarques émises par les rapporteurs sont discutées en séance (n=30 au total).

Quand on résume les deux tableaux, les discordances concernent :

- des éléments administratifs dans 4 cas,
- des éléments scientifiques dans 11 cas,
- et des éléments éthiques dans 22 cas dont 14 concernent les lettres d'informations et de consentement.

L'analyse de la résolution des discordances en séance, dans 27 cas, elles ne sont pas remises en cause et adressées telles qu'elles à l'investigateur; dans 10 cas la discussion en séance annule la critique émise par le rapporteur et valide le critère proposé par le protocole initial.

#### **I.4. Les procédures mises en place pour assurer la protection des personnes (axe 3 de l'étude)**

##### I.4.1. Au niveau théorique

Le fonctionnement des comités a été analysé dans la troisième partie (questions 26 à 39) de l'entretien :

##### I.4.1.1. Les éléments indispensables à la discussion du protocole et les procédures en séance

Dans les éléments indispensables intervenant dans la discussion des protocoles (**question 26**) 25 membres mentionnent que l'élément essentiel est la prise en compte des critères éthiques et scientifiques, c'est-à-dire l'analyse complète du dossier.

32 membres s'expriment sur les procédures en séance (réponses multiples):

- 34 réponses citent le travail des rapporteurs qui est considéré comme fondamental tant pour le rapport éthique que scientifique,
- 9 réponses mentionnent le caractère essentiel du rapport scientifique,
- 5 réponses citent l'importance de la grille établie par le CCPPRB pour l'élaboration des rapports,
- 29 réponses citent la discussion, avec son caractère multidisciplinaire,
- 18 réponses précisent les éléments importants pour que cette éthique de la discussion puisse s'effectuer au sein des comités : les membres doivent avoir lu les documents concernant les protocoles avant les séances (n=5), le président, qui connaît tous les protocoles doit être présent (n=5), l'investigateur doit être là pour pouvoir répondre aux questions (n=3).

#### I.4.1.2. Le mode de détermination des avis non favorables

Le mode de détermination des avis non favorables a été abordé par les questions 27 à 30. Concernant les raisons d'un avis défavorable d'emblée (**question 27**), la raison majoritairement retenue est l'absence de justification scientifique pour 29 réponses, puis un rapport bénéfice/risque défavorable pour 18 réponses. 11 réponses mentionnent l'obligation de présenter un dossier complet, notamment au niveau administratif.

#### I.4.1.3. Le risque d'intervention de plusieurs CCPPRB

La **question 28** s'intéresse à la possibilité que deux CCPPRB donnent sur un même projet un avis contraire : 10 membres pensent qu'il est possible qu'un protocole ait pu être soumis à plusieurs CCPPRB, 8 membres ont déjà eu le cas. 13 membres pensent que ce n'est pas possible car la loi l'interdit.

53 membres se sont exprimés sur la reproductibilité et la variabilité des CCPPRB entre eux : 40 membres pensent qu'en effet, il existe une variabilité telle des avis donnés entre les CCPPRB qu'elle peut aboutir à des avis contraires. Cette variabilité est due en majorité aux critères d'analyse des dossiers (n=14) et à la composition des comités regroupant plusieurs des personnes ayant des sensibilités différentes (n=17).

A la **question 29** concernant la possibilité de soumettre à plusieurs CCPPRB un protocole de recherche, 38 membres se sont exprimés sur la possibilité légale de le faire (réponses multiples) :

- 17 pensent que l'interdiction écrite dans la loi empêche cette procédure,
- 21 pensent que cette pratique peut arriver sans l'avoir constaté réellement ; 19 personnes expriment par ailleurs leur souhait d'une traçabilité des dossiers pour connaître la fréquence de survenue de cet évènement,
- 19 se prononcent sur l'éventualité d'une soumission d'un même protocole à plusieurs CCPPRB : seulement 6 membres pensent que cette démarche permettraient d'apporter une aide pour les protocoles difficiles et constituerait une sorte de contrôle qualité,
- 13 se prononcent contre: en effet, les conséquences en seraient une connaissance par les investigateurs de l'hétérogénéité de fonctionnement des CCPPRB ; il y aurait alors un risque qu'ils choisissent un CCPPRB moins exigeant. De plus, la loi prévoit la délivrance d'un avis consultatif par le CCPPRB devant être validé ensuite par les tutelles, ce qui constitue déjà un système de double avis.

98% des personnes interrogées se prononcent en faveur de l'intérêt de la constitution d'une banque de données nationale regroupant tous les avis défavorables (**question 30**). 38 pensent que la constitution de cette banque permettrait d'assurer une meilleure homogénéité des avis rendus (**question 31**). Pour 12, cette banque ne favoriserait pas le caractère homogène des décisions, car les avis non favorables sont rares.

#### I.4.1.4. Les procédures qui conduisent à la construction des avis

Les procédures conduisant à la construction des avis des CCPPRB sont explorées par les questions 32 et 33 :

- 44 personnes (77%) estiment que les procédures conduisant à l'avis reposent sur la présentation du dossier par les rapporteurs éthiques et scientifiques et sur la discussion en séance qui en découle,
- 9 personnes pensent que les rapporteurs ont plutôt un rôle fondamental alors que 3 pensent que c'est sur la discussion que repose l'avis (**question 32**).

Le recours au vote est variable :

- dans trois centres, il est habituel,
- dans 8 centres, il ne se pratique pas
- et dans 8 centres, il survient de façon rare (**question 33**).

Concernant la présence et l'intégration aux réunions d'experts, des investigateurs et des promoteurs (**question 35**) :

- trois centres font appel de façon quasi-systémique à un expert, sauf si un membre du comité possède des connaissances pointues sur le domaine concerné par le protocole. Celui-ci est choisi soit par le président pour 2 centres, soit par le comité en séance,
- quinze centres font appel à un expert lorsqu'il s'agit d'un domaine particulier dans lequel aucun membre du comité n'a de compétence,
- un centre n'a jamais fait appel à un expert.

L'intérêt de l'expert est, en premier lieu, l'évaluation au niveau scientifique de la qualité du protocole (n=28) et, en second lieu, la détermination d'un avis sur la pertinence de l'étude (n=22).

Son mode de participation aux réunions est variable :

- dans les 3 centres qui font appel souvent à un expert, il participe aux réunions au même titre qu'un rapporteur (dans 2 centres) ; dans le troisième centre, le degré de participation est variable au cas par cas selon la disponibilité de l'expert.

- dans les 15 autres centres les experts laissent un rapport écrit (11 centres) ; dans 3 centres, ils participent parfois à la discussion. Enfin dans 1 centre, les experts exposent leurs conclusions, avant de retirer.

La présence des investigateurs et des promoteurs aux réunions est variable :

Dans 3 centres, ils ne sont jamais invités par souci d'indépendance, le comité ne voulant pas être influencé dans les décisions. Cette volonté va jusqu'à ce que le rapporteur, dans deux centres, passe par le président lorsqu'il a des questions à poser à l'investigateur. Six centres invitent systématiquement l'investigateur.

Dans les 10 autres centres, les investigateurs et/ou les promoteurs sont invités par le comité si celui-ci, en première lecture, a estimé que leur présence était nécessaire.

L'influence des différentes personnes prenant part à l'éthique de la discussion a été évaluée par les **questions 34 à 37** :

- influence au sein des comités : 54 personnes estiment que le comité n'est pas homogène et que chacun intervient de façon différente. Seules 18 réponses attribuent une prédominance hiérarchique aux médecins (cet argument n'est d'ailleurs pas avancé uniquement par les membres non scientifiques, mais les membres scientifiques ont aussi conscience de cette prédominance), 40 réponses mentionnent que cette différence est liée à la multidisciplinarité qui regroupe des personnes de formations différentes (n=14) et de caractères (n=26) différents (**question 34**)

-influence des experts : La grande majorité des personnes interrogées (87,7%) pense que l'expert a une influence très importante sur les décisions. Cette influence s'effectue sur deux points :

- sa compétence qui est unique dans le domaine et qui permet de déterminer la pertinence de la recherche pour 31 d'entre elles,
- pour 13, son influence joue sur l'évaluation de la partie scientifique du protocole, le comité évaluant plutôt la partie éthique.

Trois membres, dont deux présidents, estiment que cette influence est variable selon la qualité de l'expertise.

Six membres estiment que les CCPPRB restent indépendants et ne sont pas liés à l'avis de l'expert (**question 36**).

- influence des rapporteurs :

44 membres (77%) pensent que les rapporteurs ont une influence sur les décisions du CCPPRB. Les membres scientifiques et non scientifiques pensent, avec une fréquence statistiquement significative, que cette influence est liée à leur connaissance entière des protocoles, contrairement aux autres membres du comité. De plus, le rapporteur scientifique a un rôle considérable car il est compétent dans le domaine du protocole. Pour 5 présidents, le rapporteur influence la discussion du comité au travers des thèmes qu'il soulève (**question 36**).

- influence des investigateurs ou des promoteurs

Dans les 6 centres où l'investigateur vient systématiquement, les personnes des comités estiment qu'il n'a pas d'influence directe sur les décisions, son rôle étant de les éclairer en répondant aux questions ; le comité reste ensuite libre de sa décision.

Dans les 10 autres centres où les investigateurs viennent moins souvent, pour 19 personnes, ils n'influencent pas les décisions, leur rôle étant de répondre simplement aux questions (n=16) et de ne pas participer aux débats (n=3). Il y a une influence dans les décisions pour 11 d'entre elles et cette influence est vécue positivement pour 7 car la présence de l'investigateur permet d'avoir une vision plus précise du protocole. Dans 4 cas, cette influence serait négative car les décisions du comité seraient orientées par l'investigateur en raison soit de sa force de conviction soit de sa renommée locale.

#### I.4.1.5. Le rôle des CCPPRB dans la protection des personnes

Les **questions 38 et 39** concernent le rôle actuel joué par les CCPPRB dans la protection des personnes, et les suggestions éventuelles d'amélioration des procédures :

La grande majorité des membres (n=54) pensent que les CCPPRB protègent les personnes se prêtant à la recherche biomédicale (**question 38**).

- Pour 37 réponses, les CCPPRB représentent un organe de régulation de la recherche « accrédité » par la loi et qui permet d'apporter une garantie que la recherche effectuée est valable et ne présente pas des risques et des dangers inconsidérés.
- Pour 20 réponses, les CCPPRB apportent un contrôle de la qualité des protocoles soumis et les améliorent.
- Enfin pour 16 réponses, le caractère multidisciplinaire des comités permet la construction d'une lettre d'information adaptée et l'analyse complète des protocoles.

Lorsqu'on interroge les membres sur des éléments à modifier pour mieux assurer la protection des personnes (**question 39**), 19 s'estiment satisfaits du fonctionnement de leur propre comité.

Beaucoup ont toutefois des remarques à faire, suite à la constatation de dysfonctionnements en séance :

- un manque de temps qui rend difficile l'analyse de tous les aspects du protocole,
- une absence de compétence parfois des rapporteurs dans le domaine concerné (curieusement ce sont les membres non scientifiques qui énoncent ce constat),
- une difficulté à établir un réel débat multidisciplinaire avec une expression égale pour tous ; cette remarque est particulièrement faite par les présidents, qui sont conscients de la difficulté à mener les débats,
- un bénéfice à augmenter le nombre de non-médecins aux séances.

Enfin, sont mentionnés :

- le défaut de communication avec les tutelles,
- le souhait, émis principalement par les présidents, de travaux entre les comités pour analyser leurs procédures de fonctionnement et leurs méthodes de travail,
- l'organisation d'un meilleur suivi des effets indésirables,

- la vigilance par rapport aux conflits d'intérêt en organisant des procédures permettant aux comités de ne pas juger les protocoles de recherche dépendant de l'hôpital auquel ils sont rattachés.

**Au total :**

**Les membres des comités sont conscients du travail effectué par les rapporteurs, tant du rapporteur éthique que du rapporteur scientifique et donnent la priorité à cette donnée. Les rapporteurs influencent par ailleurs la décision pour 77% des personnes interrogées, en raison de leur connaissance de l'ensemble du dossier.**

**Ensuite, est citée la discussion en séance dans sa multidisciplinarité mais elle apparaît secondaire par rapport au travail des rapporteurs.**

**Bien que les comités effectuent des remarques négatives qui, comme nous l'avons vu, concernent principalement le domaine de l'éthique, ce sont sur des critères scientifiques que sont délivrés majoritairement les avis défavorables. Pour valider la partie scientifique du protocole, les comités font appel à des experts, qui influencent alors grandement le jugement du comité.**

**Les membres des comités sont conscients qu'il existe une diversité des décisions pouvant même aller jusqu'à l'attribution de deux avis contraires (pour 40 d'entre eux). Cette diversité serait due, à la fois aux sensibilités humaines différentes au sein du comité, et aussi à l'utilisation de critères différents dans l'étude des dossiers. Cette hétérogénéité n'est pas perçue de façon négative mais semble être inhérente à la composition multidisciplinaire du comité. Elle est plus vécue négativement dans l'attribution d'un avis défavorable dont le poids décisionnel est plus lourd. Le recours à une banque nationale de données des avis défavorables semble une bonne aide aux comités pour permettre une certaine reproductibilité entre les CCPPRB sur ces décisions qui sont rares.**

**Les membres sont enfin conscients de la difficulté de la mise en place d'une éthique de la discussion liée, non pas à l'influence des médecins, mais au caractère multidisciplinaire du groupe avec la présence de personnes avec des caractères différents.**

**Enfin, 53 membres (92,3%) pensent que les CCPPRB protègent actuellement les personnes, notamment par l'amélioration de la qualité des protocoles. Toutefois, ils sont conscients des dysfonctionnements tels que le manque de temps, la qualité inégale des rapporteurs, la difficulté de mettre en place l'éthique de la discussion et le manque de communication avec les tutelles.**

## 1.4.2. Le recueil d'activité

### I.4.2.1. Les modalités de tenue des séances

Les CCPPRB se réunissent une fois par mois pour 16 centres et deux fois par mois pour 3 centres.

### I.4.2.2. La formation des membres et la préparation des séances

*Formation :*

4 comités organisent par eux-mêmes des formations.

Tous les comités remettent à leurs nouveaux membres des textes :

- la loi Huriet (19 centres),
- les statuts et règlements des CCPPRB (12 centres),
- un guide sur la recherche biomédicale établi par l'assistance publique de Paris (4 centres),
- des documents du Ministère de la Santé (3 centres),
- des déclarations internationales (2 centres),
- des documents sur la méthodologie des recherches (2 centres),
- le rapport du Sénateur Huriet publié en 2001<sup>50</sup> (2 centres).

*Préparation des séances :*

Les dossiers complets sont envoyés à tous les rapporteurs dans tous les centres.

Les autres membres reçoivent :

- les dossiers complets, dans un centre, en moyenne 10 jours avant la séance,
- les résumés des dossiers avec les lettres d'information et de consentement, qui sont donnés en séance dans 4 centres, envoyés avec une médiane de 8 jours avant la réunion (de 8 à 10 jours) dans les 13 autres centres,
- les lettres d'information et de consentement qui sont distribuées au moment de la séance dans 1 centre.

### I.4.2.3. Le choix des rapporteurs et l'organisation de leur travail

*Choix des rapporteurs :*

Les personnes qui effectuent dans les comités le choix des rapporteurs sont :

- le Président (dans 6 centres),
- le Président et la secrétaire (dans 6 centres),
- le Président pour le rapporteur scientifique, le rapporteur non scientifique étant tiré au sort (dans 2 centres), choisi par la secrétaire seule (dans 2 centres), désigné par le bureau du Comité composé du Président, du Vice-président, du secrétaire et du trésorier (dans 3 centres).

Les dossiers sont attribués en fonction du domaine de compétence de chacun : 3 comités désignent, par protocole, un rapporteur scientifique, 12 comités deux rapporteurs, un scientifique et un non scientifique, 1 comité trois rapporteurs, deux scientifiques et un non scientifique.

Trois comités choisissent de faire appel systématiquement à des rapporteurs scientifiques choisis pour leur compétence dans le domaine du protocole (selon leurs publications).

Deux de ces trois comités désignent un rapporteur scientifique par dossier, un de ces comités désigne en plus un rapporteur non scientifique chargé de l'étude des lettres d'information et de consentement.

*Les grilles d'analyse des rapporteurs :*

10 centres ont élaboré des grilles pour les rapporteurs dont le but est de leur faciliter le travail dans l'exhaustivité des informations à collecter.

Nous avons évalué ces grilles en utilisant la grille d'évaluation des critères concernant la protection des personnes. Les éléments complémentaires figurant dans les grilles des rapporteurs ont été inscrits, dans le tableau IV, en bleu.

**TABLEAU IV : GRILLES UTILISEES par les RAPORTEURS et ANALYSEES selon notre GRILLE de REFERENCE**

	centre1	Centre2	Centre3	Centre4	centre5	centre6	centre7	centre8	centre9	centre10
<b>Non Administratifs</b>	non									
existence promoteur	non	non	oui	oui	oui	oui	oui	oui	non	non
assurance	oui	non	oui	oui	oui	oui	non	non	oui	non
compétence investigateur	non	oui	non	oui	oui	oui	oui	non	non	oui
<b>scientifiques</b>	non									
pré requis	oui	oui	oui	oui	oui	oui	non	oui	oui	oui
méthodologie	oui	oui	oui	oui	oui	oui	non	oui	oui	oui
nombre de sujets	oui									
critères inclusion et exclusion	oui	oui	oui	oui	oui	oui	non	oui	oui	non
règles d'arrêt précoce	non	non	non	oui	oui	oui	non	oui	oui	non
intérêt thérapeutique	non	oui	non	oui						
intérêt scientifique	non	oui	non	oui						
mode de recrutement des sujets	non	oui	non							
comptage des perdus de vue	non	oui	non							
cahier de recueil de données	non	non	oui	oui	oui	oui	non	non	non	non
vérification de la qualité du recueil des données	non	non	oui	oui	non	non	non	non	non	non
critères d'évaluation primaire et/ou secondaire	non	non	oui	oui	non	non	non	oui	oui	non
intérêt placebo	non	oui	oui	non						
analyses intermédiaires	non	non	non	non	oui	oui	non	non	non	non
inclusion/délai étude	non	non	non	non	oui	oui	non	oui	oui	non
<b>éthiques</b>	non									
lettre d'information	oui									
consentement	oui	oui	non	oui						
bénéfice/risque>oui	oui	oui	non	oui	non	non	non	non	non	non
sécurité du produit	oui	non	non	oui	oui	oui	non	non	non	oui
qualification BID/SBID	oui									
adéquation des moyens	non	oui	oui	oui	oui	oui	oui	non	non	oui
confidentialité des données	oui	non	non	non	non	non	oui	non	oui	non

#### I.4.2.4. La composition des CCPPRB et les personnes qui assistent aux séances

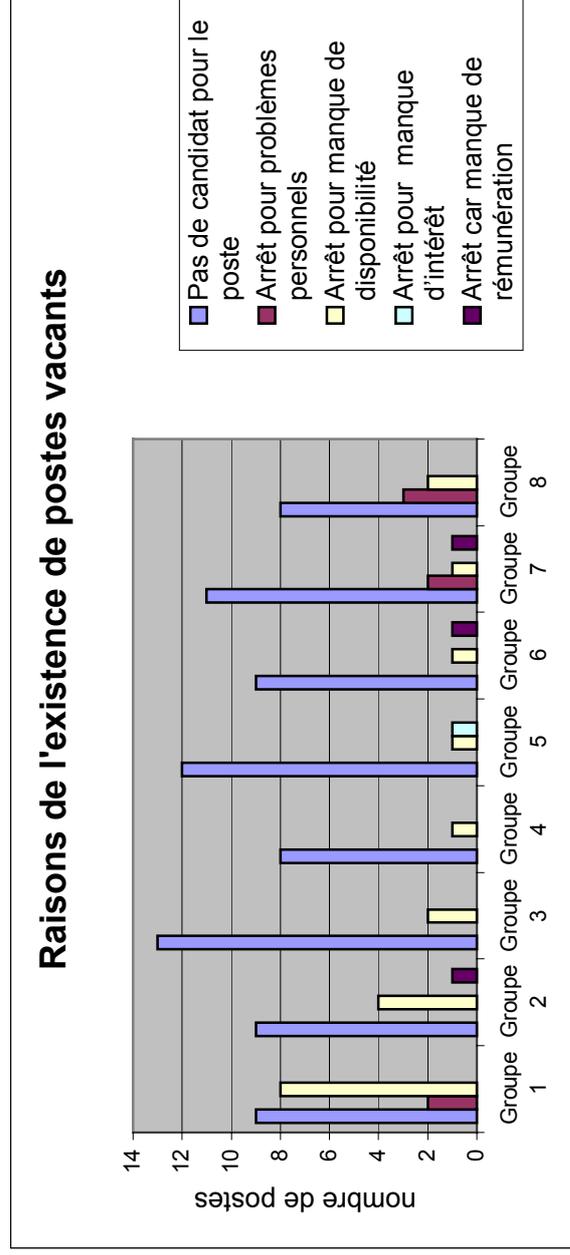
##### Nombre de postes :

Les 19 comités comptent au total 456 membres, selon la composition voulue par la loi. Les présidents font partie des catégories scientifiques.

Dans le tableau suivant sont présentés le nombre de postes théoriques et le nombre de postes vacants, en précisant les raisons de l'existence des postes vacants

**TABLEAU V : RAISONS des POSTES VACANTS par GROUPE au sein des COMITES**

	Nombre de postes théoriques des 19 comités	Postes non pourvus	Pas de candidat pour le poste	Arrêt pour manque de disponibilité	Arrêt pour problèmes personnels	Arrêt par manque d'intérêt	Arrêt par manque de rémunération
<b>Groupe 1</b>	152	19 (12,5%)	9	8	2	0	0
<b>Groupe 2</b>	38	14 (36,8%)	9	4	0	0	1
<b>Groupe 3</b>	76	15 (19,7%)	13	2	0	0	0
<b>Groupe 4</b>	38	9 (23,6%)	8	1	0	0	0
<b>Groupe 5</b>	38	14 (36,8%)	12	1	0	1	0
<b>Groupe 6</b>	38	11 (28,9%)	9	1	0	0	1
<b>Groupe 7</b>	38	15 (39,5%)	11	1	2	0	1
<b>Groupe 8</b>	38	13 (34,2%)	8	2	3	0	0



Age:

La médiane de l'âge est de 50 ans (minimum : 30, maximum : 80).

Répartition par sexes :

La répartition par sexe est la suivante :

- le nombre d'hommes est de 209,
- le nombre de femmes de 137 avec une répartition des femmes prédominante dans les groupes non scientifiques ( $p < 0,05$ ).

Ancienneté:

L'ancienneté des personnes au comité est en médiane de 4 ans (minimum 1 et maximum 11).

Assiduité:

Ils ont une assiduité dont la médiane est de 3,4 (de 1 à 4). Le nombre moyen de personnes en séance est de 11,5 (de 6 à 19).

Dans 18 centres, les titulaires et les suppléants sont conviés aux réunions ; dans 1 centre, les suppléants ne viennent que lorsque les titulaires sont absents.

Investigateurs et promoteurs :

*Les investigateurs :*

- 8 CCPPRB invitent systématiquement les investigateurs aux réunions où l'on parle de leur protocole.
- 2 CCPPRB ne veulent pas avoir de contact avec les investigateurs, par souci d'indépendance.
- Dans les 9 autres CCPPRB, la venue des investigateurs est rare car décidée, soit par le comité en séance plénière dans 6 cas, soit par le président dans 1 cas, pour éclaircir des points du protocole; dans 2 centres, les investigateurs peuvent venir s'ils le souhaitent.

*Les promoteurs :*

- dans 16 centres, les CCPPRB ne veulent pas avoir de contact avec les promoteurs;
- dans 3 centres ils viennent rarement, invités à la demande des CCPPRB.

Les investigateurs et les promoteurs, quand ils sont là, ne participent pas aux discussions du CCPPRB : ils présentent leurs dossiers et ils répondent aux questions du CCPPRB puis ils se retirent, laissant le comité discuter et élaborer son avis

#### 1.4.2.5. La charge de travail en séance

Le nombre total de dossiers étudiés en séance par an depuis la création de chaque comité est proposé dans le tableau ci-après.

Le nombre de dossiers par séance est estimé de 1 à 15, avec un nombre médian de 5 par séance.

Un centre limite le nombre maximal de dossiers à 5 par séance pour avoir le temps d'effectuer l'analyse complète des dossiers.

Le nombre estimé d'amendements par dossiers va de 1 à 7 avec une médiane de 3,5 amendements par dossier déposé.

Dans 6 centres, les rapporteurs donnent en séance leurs rapports écrits aux autres membres du comité ; dans 2 centres, les rapports sont effectués oralement; dans 11 autres centres, les rapporteurs lisent leurs documents en séance, sans que les membres des comités aient les documents à disposition.

Dans tous les centres, la secrétaire émet un procès-verbal de la réunion du comité.

**TABLEAU VI : NOMBRE DE DOSSIERS PAR AN ET PAR CCPRB**

	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
<b>CCPRB1</b>	23	53	59	69	56	51	46	44	40	38
<b>CCPRB2</b>	non créé	76	53	66	58	63	62	56	40	39
<b>CCPRB3</b>	6	97	93	91	95	73	77	99	73	75
<b>CCPRB4</b>	non créé	Non créé	109	99	89	91	93	99	79	85
<b>CCPRB5</b>	non créé	172	240	172	181	185	155	153	151	117
<b>CCPRB6</b>	non créé	34	36	30	32	30	32	34	33	35
<b>CCPRB7</b>	non créé	non créé	non créé	non créé	47	69	63	46	36	25
<b>CCPRB8</b>	non créé	28	19	26						
<b>CCPRB9</b>	40	39	40	40	41	40	31	35	38	46
<b>CCPRB10</b>	36	82	103	111	121	130	127	101	120	110
<b>CCPRB11</b>	26	36	24	33	37	18	34	34	18	47
<b>CCPRB12</b>	non créé	non créé	non créé	35	37	20	24	30	27	29
<b>CCPRB13</b>	28	19	22	33	51	45	70	74	72	58
<b>CCPRB14</b>	20	47	33	30	34	40	38	37	31	38
<b>CCPRB15</b>	8	24	24	29	36	26	28	36	35	27
<b>CCPRB16</b>	30	62	59	62	62	59	65	61	81	84
<b>CCPRB17</b>	3	35	54	49	56	82	72	92	90	125
<b>CCPRB18</b>	5	30	30	49	41	43	40	67	76	72
<b>CCPRB19</b>	5	12	20	21	15	16	12	16	12	17

### I.4.3. Les procédures en séance

#### I.4.3.1. Le nombre de personnes en séance

Le nombre médian de personnes en séance au sein des comités visités est de 11 (de 5 à 20). Lorsqu'on effectue les pourcentages de répartition entre les groupes par rapport au total des CCPPRB visités, la répartition montre par ordre de pourcentage décroissant:

- personnes qualifiées en matière de recherche biomédicale (groupe 1) et médecins généralistes (groupe 2): 42% (2 à 7 par séance),
- pharmaciens (groupe 3) :17,7% (1 à 4 par séance),
- personnes qualifiées au niveau social (groupe 6) : 11,1% (0, dans 8 séances, à 2),
- infirmiers (groupe 4) : 10% (0, dans 7 séances),
- psychologues (groupe 7) : 6,8% (0, dans 15 séances, à 2),
- personnes qualifiées en matière d'éthique (groupe 5) : 6,6% (0, dans 18 séances, à 2),
- personnes qualifiées au niveau juridique (groupe 8) : 5,8% (0, dans 15 séances, à 2).

Le nombre de pédiatres est de 2, dans un centre, à une séance, et de 1, dans un autre centre, dans une séance. Dans l'effectif total, il y a trois pédiatres sur les 19 centres.

#### I.4.3.1. La répartition des rapporteurs

Tous les dossiers ont eu au moins un rapport. Le nombre total de rapports est de 214 dont 168 rapports effectués par des scientifiques et 46 par des non scientifiques. Le nombre de rapporteurs par dossiers est de 1,5.

Par rapport au fonctionnement théorique décrit dans la grille d'activité (6 centres avec un rapporteur scientifique, 12 centres avec deux rapporteurs et 1 centre avec trois rapporteurs), les données pratiques correspondent aux données théoriques dans des pourcentages allant de 75 à 100% des cas (médiane à 100%).

Un centre attribue comme rôle au rapporteur non scientifique l'analyse de contenu de la lettre d'information et de consentement pour s'assurer que le langage est adapté à la population visée. Dans les autres centres, les rapporteurs non scientifiques s'expriment sur tous les critères. Tous les rapporteurs non scientifiques sont accompagnés de rapporteurs scientifiques, sauf pour un dossier qui concernait un produit alimentaire.

On voit dans les remarques inscrites en **annexe X** que les membres non scientifiques, parfois, n'arrivent pas à se prononcer sur certains points du protocole.

Les remarques positives sont supérieures aux remarques négatives dans 10 centres, égales dans 2 centres. Dans un centre, il n'y a pas de remarques négatives et dans un centre il n'y a que des remarques négatives.

#### 1.4.3.2. Observation du travail en séance

##### Temps de discussion

La durée médiane des séances est de 1 heure et 20 minutes (de 45 minutes à 3 heures 30). La durée des séances n'est pas proportionnelle au nombre de dossiers discutés.

##### Organisation des séances

En séance, l'observateur a mis en évidence que certains CCPPRB validaient avant les séances les aspects administratifs. On note sur le tableau ci-après la validation administrative du protocole avant la séance, la présence de la secrétaire et des investigateurs aux séances, les documents mis à la disposition des membres en séances, les modifications et les réticences liées à la venue de l'observateur lors de chaque séance du comité

**TABLEAU VII : ORGANISATION des COMITES en SEANCE**

	Critères administratifs validés en préalable	Documents en séance	Présence de l'investigateur	Présence de la secrétaire	Réticence à la première séance vis à vis de l'observateur	Modifications liées à la présence de l'observateur lors de la première séance	Réticence à la deuxième séance vis à vis de l'observateur	Modifications liées à la présence de l'observateur lors de la première séance
CCPPRB 1	oui	1	oui	oui	+	0 à +	0	0
CCPPRB 2	oui	2	non	oui	0	0 à +	0	0
CCPPRB 3	oui	2	non	oui	+++	+++	0	0
CCPPRB 4	oui	1	oui	non	0	0	0	0
CCPPRB 5	non	3	non	non	++	0	0	0
CCPPRB 6	oui	1	oui	non	0	0	0	0
CCPPRB 7	non	4	parfois	oui	0	++	0	0
CCPPRB 9	non	1	non	oui	0	+++		
CCPPRB 10	oui	1	non	oui	0	0	0	0
CCPPRB 12	oui	1	non	oui	0	0	0	0
CCPPRB 13	oui	1	non	oui	0	++	0	0
CCPPRB 14	oui	1	oui	oui	0	0	0	0
CCPPRB 15	oui	1	non	oui	0	0	0	0
CCPPRB 16	oui	1	non	oui	0	0	0	0
CCPPRB 17	oui	1	non	oui	0	0	0	0
CCPPRB 18	oui	1	non	non	0	0	0	0
CCPPRB 19	on	1	non	oui	0	0	0	0

**Documents remis aux membres** : 1. résumé des dossiers, des lettres d'informations et de consentements envoyés 8 jours avant, 2. résumés des dossiers, des lettres d'informations et de consentements remis sur place en séance, 3. pas de documents remis aux séances, 4. dossiers complets envoyés pour la séance

### Organisation des séances

Le nombre total de remarques (rapports et séances) est noté en **annexe XI**.

La gestion des procédures s'est effectuée en analysant comment les CCPPRB traitent les remarques amenant des changements sur le protocole par rapport au travail des rapporteurs. En effet, ce type de remarques permet de voir comment les différents groupes sont pris en compte dans l'élaboration de l'avis final et quels sont les acteurs de la discussion.

Deux centres n'ont pas été observés en séance.

Deux centres n'ont pas émis de remarques amenant à changer le protocole. L'organisation dans ces deux centres était :

- pour l'un : l'observation a porté sur une séance et l'observateur a perçu des modifications importantes liées à sa présence, par exemple dans l'explication plus didactique par le président de la séance. La répartition du temps de la discussion est légèrement en faveur des membres scientifiques. Les remarques des rapporteurs sont prises en compte et transmises par écrit à l'investigateur. La décision est prise par consensus, le comité ayant des procédures telles que le décrit **Jürgen Habermas**.

- pour l'autre, la répartition du temps de la discussion est égale entre les groupes scientifiques et non scientifiques, qui sont incités à s'exprimer en séance et à poser des questions. Les remarques des rapporteurs sont prises en compte et portées à la connaissance de l'investigateur par courrier. Les décisions sont prises par consensus, le comité ayant des procédures telles que le décrit **Jürgen Habermas**.

L'observation des autres centres montre :

### **Centre 1 (6 dossiers)**

#### *Thèmes des remarques conduisant à des changements*

Les thèmes sont :

- la qualification en recherche avec ou sans BID et l'évaluation du rapport bénéfique/risque (n=3),
- la méthodologie avec le nombre de sujets et les critères d'inclusion (n=1),
- la sécurité du produit (n=2)
- et l'assurance (n=1).

### *Répartition des débats entre les groupes scientifiques, non scientifiques et le président*

Les discussions sont menées entre l'investigateur présent, le président et les rapporteurs, extérieurs au comité ; les membres non scientifiques s'expriment peu car les débats portent surtout sur les critères scientifiques.

### *Réponses données aux remarques*

Les remarques négatives des rapporteurs sont toutes discutées ; parfois, elles sont remises en cause par les remarques entre l'investigateur et les rapporteurs concernant le rapport bénéfice/risque et la méthodologie.

### *Réponses données aux remarques*

Le président influence l'investigateur, le rapporteur et le comité pour qu'ils approuvent ces remarques: il a une autorité de compétence. Pour la méthodologie, il propose une aide aux investigateurs si le protocole a un intérêt thérapeutique.

L'avis est donné par accord tacite après que le président ait conclu. L'investigateur est ensuite rappelé pour être informé des remarques du comité.

### *Type de fonctionnement*

Le comité a un travail effectué selon des procédures s'approchant de celles décrites par **Jürgen Habermas** mais les membres non scientifiques qui pourraient prendre la parole et seraient écoutés ne le font pas car les débats sont très techniques et scientifiques.

## **Centre 2 (2 dossiers)**

### *Thèmes des remarques conduisant à des changements*

Il y a peu de remarques faites aux rapporteurs. Une remarque a concerné l'adéquation des moyens.

### *Répartition des débats entre les groupes scientifiques, non scientifiques et le président*

Le président est directif pour l'organisation des débats et il veille à ce que chacun s'exprime.

### *Réponses données aux remarques*

Les remarques négatives des rapporteurs faites en séance sont toutes prises en compte et soumises à l'investigateur par écrit. Les avis sont pris par consensus tacite.

#### *Type de fonctionnement*

Le comité a des procédures dans la mise en place de la discussion semblables à celles décrites par **Jürgen Habermas**.

### **Centre 3 (13 dossiers)**

#### *Thèmes des remarques conduisant à des changements*

Les thèmes de discussion portent sur

- le bénéfice/risque (n=4),
- la méthodologie (n=3),
- les pré requis (n=1),
- l'adéquation des moyens (n=2)

#### *Répartition des débats entre les groupes scientifiques, non scientifiques et le président*

Le comité est dominé par les groupes scientifiques ; le président intervient beaucoup dans ses domaines de compétence. Les remarques des groupes non scientifiques, qui sont très peu nombreuses, sont peu prises en compte.

#### *Réponses données aux remarques*

Les remarques concernant le rapport bénéfice/risque et l'adéquation des moyens ne sont pas tranchées en séance et sont soumises à l'investigateur. Concernant la méthodologie, le comité indique en séance que son rôle n'est pas de se prononcer sur ce sujet. Une remarque d'ordre méthodologique posée par un membre non scientifique n'est pas prise en compte. Un membre scientifique, connaisseur dans le domaine, a emporté la décision dans les remarques sur les pré requis, en les validant.

Les décisions se prennent par accord tacite.

#### *Type de fonctionnement*

La technique d'influence, décrite par **Tristram Engelhardt** est utilisée par le président. Il y a particulièrement un non respect des critères des membres non scientifiques.

#### **Centre 4 (14 dossiers)**

##### *Thèmes des remarques conduisant à des changements*

Les remarques concernent

- la méthodologie (n=4),
- les pré requis et la sécurité du produit (n=1),
- l'assurance (n=1),
- la lettre d'information (n=3) et l'évaluation du rapport bénéfice/risque (n=1),
- l'adéquation des moyens (n=2).

##### *Répartition des débats entre les groupes scientifiques, non scientifiques et le président*

L'avis du rapporteur, qui est un expert extérieur au comité, est prédominant dans la partie scientifique et ses remarques sont transmises à l'investigateur. Les discussions sont menées entre l'investigateur et plutôt les membres scientifiques du comité.

##### *Réponses données aux remarques*

Les discussions avec l'investigateur modifient les remarques initiales dans le sens du comité lorsqu'elles concernent les aspects d'ordre éthique, même si, pour l'évaluation du rapport bénéfice/risque, le rapporteur était d'un autre avis. Les remarques scientifiques ne sont pas remises en cause, car validées par les rapporteurs ; le comité donne son avis sur la partie éthique. Les avis sont émis par accord tacite.

##### *Type de fonctionnement*

Le comité a un travail effectué selon des procédures s'approchant de celles décrites par **Jürgen Habermas** mais les membres non scientifiques qui pourraient prendre la parole et seraient écoutés ne le font pas car les débats sont très techniques et scientifiques.

#### **Centre 5 (14 dossiers)**

##### *Thèmes des remarques conduisant à des changements*

Il y a peu de remarques amenant des changements : elles concernent

- l'évaluation du rapport bénéfice/risque et la qualification de la recherche avec ou sans BID (n=1)

- et les critères d'inclusion et d'exclusion (n=1).

*Répartition des débats entre les groupes scientifiques, non scientifiques et le président*

Les débats sont dominés par les membres scientifiques, les membres non scientifiques posent peu de questions ; le comité suit l'avis du rapporteur.

*Réponses données aux remarques*

Dans les deux cas, le comité a discuté et a tranché dans le sens du protocole. Les décisions sont prises par accord tacite.

*Type de fonctionnement*

Le comité travaille selon des procédures s'approchant de celles décrites par **Jürgen Habermas** mais les membres non scientifiques qui pourraient prendre la parole et seraient écoutés ne le font pas car les débats sont très techniques et scientifiques.

**Centre 6 (8 dossiers)**

*Thèmes des remarques conduisant à des changements*

Les remarques sont surtout d'ordre scientifique, portant sur

- la méthodologie (méthode, critères d'inclusion, pré requis) dans 9 cas, l'intérêt thérapeutique (n=2) et l'intérêt scientifique (n=2),
- la compétence de l'investigateur (n=1) et l'assurance (n=2),
- l'existence d'un promoteur (n=1),
- l'adéquation des moyens (n=2)

*Répartition des débats entre les groupes scientifiques, non scientifiques et le président*

Les débats sont dominés par le président qui interrompt même le discours des rapporteurs. Les débats s'effectuent entre le président et l'investigateur, parfois avec l'aide du méthodologiste du comité. Les membres non scientifiques ne s'expriment pas, car les débats sont méthodologiquement très pointus.

*Réponses données aux remarques*

Dans la majorité des cas, notamment sur la méthodologie, le président tranche contre l'avis du rapporteur qui se range, ainsi que le comité et l'investigateur, à son avis. Dans 1 cas, il

entraîne le comité à mettre hors loi Huriet un protocole alors que, ni le rapporteur, ni l'investigateur ne l'avaient suggéré.

Les décisions se prennent par accord tacite. L'investigateur est informé des remarques et de la décision.

#### *Type de fonctionnement*

La technique d'influence, décrite par **Tristram Engelhardt** est utilisée par le président avec un non respect à la fois des membres scientifiques et non scientifiques.

### **Centre 7 (6 dossiers)**

#### *Thèmes des remarques conduisant à des changements*

Les remarques portent surtout sur

- la qualification du rapport bénéfice/risque,
- la qualification BID/SBID (n=3)
- et la qualification de l'investigateur (n=1)

#### *Répartition des débats entre les groupes scientifiques, non scientifiques et le président*

Le président veille à ce que chacun s'exprime et tous s'expriment. Il y a une bonne discussion au sein du comité.

#### *Réponses données aux remarques*

L'investigateur influence de façon majeure l'avis du comité et renverse même les critiques qui lui sont adressées, au niveau de la qualification BID.

L'avis est pris par consensus tacite. L'investigateur est informé des décisions.

#### *Type de fonctionnement*

Le comité a des procédures dans la mise en place de la discussion semblables à celles décrites par **Jürgen Habermas**.

## Centre 8 (5 dossiers)

### *Thèmes des remarques conduisant à des changements*

Les remarques sont peu fréquentes : elles ont concerné

- la méthodologie (n=1),
- la lettre d'information (n=1),
- l'adéquation des moyens (n=1).

### *Répartition des débats entre les groupes scientifiques, non scientifiques et le président*

Les débats sont dominés par les scientifiques, les non scientifiques s'exprimant peu. Le président a un rôle important : il oriente les thèmes du débat avec le rapporteur.

### *Réponses données aux remarques*

Les remarques sur la lettre d'information sont prises en compte. Pour les deux autres remarques, le président souhaite demander l'avis d'instances extérieures tel que le Ministère de la santé.

Les décisions se prennent par vote à la majorité. Le vote est orienté par le président qui propose plusieurs possibilités : avis défavorable, avis conditionnel, avis favorable après modifications, avis favorable d'emblée, abstention, en précisant les modifications qu'il souhaite effectuer en soulignant leur aspect positif. Les votes sont à main levée.

### *Type de fonctionnement*

Il y a une influence importante du président dans les décisions qui donne une orientation de ce qu'il souhaite avant un vote non secret (fonctionnement plutôt de type de celui décrit par **Tristram Engelhardt**).

## **Centre 9 (19 dossiers)**

### *Thèmes des remarques conduisant à des changements*

Elles sont peu nombreuses. Elles concernent

- la méthodologie (n=2),
- l'intérêt thérapeutique (n=1) et scientifique (n=1),
- l'adéquation des moyens.

### *Répartition des débats entre les groupes scientifiques, non scientifiques et le président*

Le président a une forte personnalité et il interrompt souvent les rapporteurs, qui ont ainsi du mal à s'exprimer. Les débats sont dominés par les membres scientifiques

### *Réponses données aux remarques*

Le président intervient et amène le rapporteur et le comité dans son sens concernant deux protocoles, jugés par les rapporteurs méthodologiquement incorrects. Le président estime toutefois l'intérêt thérapeutique important : il propose une aide à l'écriture du protocole. Dans un autre cas, il dit avoir été victime de pressions de la part de l'investigateur et sollicite l'avis d'une instance de tutelle pour le produit testé. L'avis est donné par accord tacite du comité.

### *Type de fonctionnement*

La technique d'influence, décrite par **Tristram Engelhardt** est utilisée par le président avec un non respect à la fois des des membres scientifiques et non scientifiques.

## **Centre 10 (14 dossiers)**

### *Thèmes des remarques conduisant à des changements*

Les remarques concernent :

- l'assurance (n=2),
- la méthodologie (n=4) avec le nombre de sujets (n=1),
- les critères d'inclusion (n=1),
- l'évaluation du rapport bénéfice/risque (n=2) avec la qualification avec ou sans BID (n=3)
- et la lettre d'information (n=1).

### *Répartition des débats entre les groupes scientifiques, non scientifiques et le président*

Le président a un rôle directif dans la conduite des débats et veille à ce que chacun s'exprime. Le débat est un peu dominé par les membres scientifiques, mais les membres non scientifiques s'expriment aussi.

### *Réponses données aux remarques*

Le président renverse les remarques critiques du rapporteur concernant la méthodologie car il s'estime compétent dans le domaine concerné et dans la méthodologie des essais. Il emporte la décision du comité. Les autres remarques ne sont pas remises en cause et sont adressées à l'investigateur. L'avis est donné par accord tacite du comité.

### *Type de fonctionnement*

La technique d'influence, décrite par **Tristram Engelhardt** est utilisée par le président avec un non respect des scientifiques et des non scientifiques.

## **Centre 11 (3 dossiers)**

### *Thèmes des remarques conduisant à des changements*

Les remarques concernent

- les pré requis (n=1),
- la méthodologie (n=1),
- l'intérêt thérapeutique (n=1),
- le consentement (n=1),
- l'évaluation du rapport bénéfice/risque (n=1),
- et la qualification BID et SBID (n=1).

### *Répartition des débats entre les groupes scientifiques, non scientifiques et le président*

La répartition est équilibrée entre les membres scientifiques et les membres non scientifiques. Les débats se tiennent entre l'investigateur et le comité.

### *Réponses données aux remarques*

Un investigateur arrive à convaincre le comité de la qualité de sa méthodologie et des pré requis ainsi que de l'intérêt thérapeutique. Dans un autre cas, l'investigateur est d'accord avec les critiques du comité. L'avis final se prend par vote à bulletins secrets avec, comme décision à la majorité: avis favorable, avis favorable avec modifications, avis favorable sous réserve d'information en cours d'étude, report de décision ou avis défavorable.

### *Type de fonctionnement*

Le comité respecte un temps de parole égal entre les groupes scientifiques et non scientifiques mais l'investigateur a un grand rôle dans les décisions.

## **Centre 12 (7 dossiers)**

### *Thèmes des remarques conduisant à des changements*

Les remarques concernent :

- le promoteur (n=1),
- l'assurance (n=1),
- le nombre de sujets (n=1),
- l'intérêt thérapeutique (n=1),
- la lettre d'information (n=1), le consentement (n=1),
- l'évaluation du rapport bénéfice/risque (n=1) et sa qualification (n=1),
- l'adéquation des moyens (n=1).

### *Répartition des débats entre les groupes scientifiques, non scientifiques et le président*

Le président a un rôle important car il présente de façon complète l'historique des protocoles de recherche et leurs objectifs. Les rapporteurs sont des personnes extérieures au comité, expertes dans le domaine. Les discussions sont dominées par les groupes scientifiques. L'avis est donné par accord tacite.

### *Réponses données aux remarques*

Le président et les rapporteurs ont un rôle important et orientent le comité notamment dans l'approbation des remarques scientifiques. Il peut arriver que le président renverse les

arguments du rapporteur concernant le rapport bénéfice /risque. Les autres remarques sont transmises à l'investigateur. L'avis est pris par accord tacite du comité.

#### *Type de fonctionnement*

Le comité a des procédures s'approchant de celles décrites par **Jürgen Habermas** mais les membres non scientifiques qui pourraient prendre la parole et seraient écoutés ne le font pas car les débats sont très techniques et scientifiques.

### **Centre 13 (3 dossiers)**

#### *Thèmes des remarques conduisant à des changements*

Les remarques concernent les pré requis (n=1) et les règles d'arrêt précoce (n=1).

#### *Répartition des débats entre les groupes scientifiques, non scientifiques et le président*

Le président veille à ce que la répartition du temps de parole soit équivalente entre les scientifiques et les non scientifiques. L'avis est donné par consensus.

#### *Réponses données aux remarques*

Les remarques sont toutes prises en compte et transmises à l'investigateur par écrit.

#### *Type de fonctionnement*

Le comité a des procédures dans la mise en place de la discussion semblables à celles décrites par **Jürgen Habermas**.

### **Centre 14 (3 dossiers)**

#### *Thèmes des remarques conduisant à des changements*

Les remarques concernent :

- les pré requis (n=1),
- la méthodologie (n=1),
- les critères d'inclusion (n=1),
- l'intérêt thérapeutique (n=1),

- le consentement (n=1),
- le rapport bénéfice/risque (n=1).

*Répartition des débats entre les groupes scientifiques, non scientifiques et le président*

Le débat est de répartition équivalente entre les groupes scientifiques et non scientifiques. Les membres sont heureux de siéger aux séances pour aborder divers sujets d'ordre médical, éthique ou philosophique aux réunions.

*Réponses données aux remarques*

La discussion en séance a modifié une remarque concernant les pré requis. Les remarques en séance sont reprises et transmises à l'investigateur. L'avis est donné par consensus.

*Type de fonctionnement*

Le comité a des procédures dans la mise en place de la discussion semblables à celles décrites par **Jürgen Habermas**.

**Centre 15 ( 6 dossiers)**

*Thèmes des remarques conduisant à des changements*

Les thèmes sont scientifiques avec la méthodologie (n=1), les critères d'inclusion (n=1).

*Répartition des débats entre les groupes scientifiques, non scientifiques et le président*

Il y a une bonne répartition entre les scientifiques et les non scientifiques ; le président a pour rôle de synthétiser les remarques.

*Réponses données aux remarques*

Les remarques négatives en séance sont toutes prises en compte et transmises à l'investigateur par écrit. L'avis est donné par consensus

*Type de fonctionnement*

Le comité a des procédures dans la mise en place de la discussion semblables à celles décrites par **Jürgen Habermas**.

### Avis final :

Sur les 137 dossiers, 36 ont reçu un avis favorable d'emblée, 52 un avis favorable sous réserve de modifications, 40 un avis différé après corrections, 4 un avis défavorable. 3 dossiers ont été présentés pour déterminer s'ils entraient dans la loi Huriet, 2 dossiers ont été classés hors loi Huriet.

Pour les 92 protocoles pour lesquels le comité a demandé une ou plusieurs modifications, la lettre d'information et de consentement est concernée en partie dans 70% et dans 37% des cas, seule la lettre d'information et de consentement doit être modifiée.

### Suivi des modifications

Les procédures en cas de demande de modifications sont :

- dans 12 centres, les dossiers passent tous une seconde fois en séance plénière pour valider les modifications effectuées par l'investigateur,
- dans les 7 autres centres, le comité décide en séance si le protocole doit être examiné en séance ultérieurement. Quand le comité demande des modifications précises sur des points ponctuels, les rapporteurs les valident seuls; si les modifications sont plus élargies (changement d'une qualification BID vers SBID, refonte de la lettre d'information), les protocoles sont réexaminés en séance plénière.

64 dossiers ont été présentés au cours de la première séance à laquelle assistait l'observateur.

10 ont eu avis favorable d'emblée, 1 a été classé hors loi **Huriet**.

53 dossiers ont donc eu une demande de modifications :

- 21 dossiers n'ont pu être observés la seconde fois,
- 32 dossiers auraient été susceptibles d'être revus lors d'une deuxième séance mais :
  - dans 14 cas, le comité a décidé que le dossier ne repasserait pas en séance plénière
  - dans 12 cas, les investigateurs n'avaient pas renvoyés leurs modifications à temps pour la seconde séance.
  - 6 dossiers ont pu bénéficier d'une analyse des modifications demandées lors de la première séance : les décisions ont été :
    - avis favorable sous réserve de recevoir un curriculum vitae manquant d'un investigateur pour une étude où la méthodologie a été revue par l'investigateur,

- avis conditionnel en attente de précision sur la méthodologie, les remarques concernant la lettre d'information ayant été acceptées,
- avis conditionnel sur la méthodologie, le président souhaitant alors que le protocole ne repasse pas en séance plénière pour des raisons de délais de mise en œuvre de l'étude vis-à-vis du promoteur et de l'investigateur
- trois avis favorables après les changements d'une dose du médicament testé pour l'un et des lettres d'informations dans les deux autres.

### **AU TOTAL**

**Les critiques émises par les rapporteurs ont été intégralement transmises à l'investigateur dans 7 centres ; dans 1 centre, elles sont prises en compte au niveau des remarques scientifiques, le comité intervenant sur les autres points.**

**Dans les 9 autres centres, les remarques des rapporteurs sont toutes discutées et peuvent être modifiées par le travail en séance au niveau de la méthodologie (dans 6 centres), du rapport bénéfice/risque dans 1 centre et à la fois au niveau de la méthodologie et du rapport bénéfice/risque dans 2 centres.**

**L'étude des 101 remarques amenant des changements montrent que les critères éthiques viennent en première position (n=48) avec la qualification avec ou sans BID (n=17), l'évaluation du rapport bénéfice/risque (n=10), l'adéquation des moyens (n=10), l'information (n=6) et le consentement (n=3), la sécurité du produit (n=2) ; les critères scientifiques viennent en seconde fréquence (n=43) avec la méthodologie (n=26), les critères d'inclusion et d'exclusion (n=5), les pré requis (n=5), l'intérêt thérapeutique (n=4); le nombre de sujets, l'intérêt scientifique et les règles d'arrêt précoce sont peu abordés (une fois chacun). Les critères administratifs sont abordés dans 10 cas (assurance=6, compétence investigateur=2, existence d'un promoteur =2).**

**La répartition en pourcentage du temps de discussion en séance entre les différents groupes montre que, dans tous les centres, les membres du groupe 1 prédominent (89,5 % dans 12 centres, de 60 à 70% dans 6 centres, 0% dans un centre). Le rôle du Président est variable : dans 6 centres, il intervient comme un membre de G1, dans 12 centres, il intervient plus qu'un membre de G1 avec un rôle de direction des débats. Dans un centre, il est à l'origine de 100% des interventions, les séances se limitant à un dialogue entre le rapporteur et le Président.**

**Au sein des 17 comités que nous avons visités, l'exposé centre par centre des modalités de discussion en séance montre que les procédures décrites par Jürgen Habermas existent dans 7 centres ; dans 4 centres, l'organisation est plutôt telle que le décrit Jürgen Habermas mais les non scientifiques s'expriment peu car les débats sont très scientifiques. Dans 4 centres, il y a un rôle très important du président avec une technique d'influence très importante comme celle décrite par Tristram Engelhardt: il y a certes un respect physique des personnes des comités mais un non respect dans la prise en compte de leur avis que ce soit les scientifiques ou non scientifiques dans 3 centres; dans 1 centre, cette non prise en compte concerne plutôt les membres non scientifiques. Dans 2 centres, l'avis est donné par vote ; dans l'un, le président a une grande influence dans l'orientation du vote ce qui l'assimile à un accord tacite ; dans l'autre, l'investigateur influence beaucoup le comité.**

## **II. L'analyse rétrospective**

### **II.1. La difficulté de mettre en place une étude des avis non favorables**

#### II.1.1. Les avis défavorables étudiés (protocoles et amendements)

Postérieurement aux réunions avec l'investigateur principal, deux CCPPRB ont refusé de communiquer les titres des protocoles, en raison du respect de la confidentialité ; ils n'ont fourni que les raisons des avis défavorables (n=20 dossiers).

Le nombre total d'avis non favorables étudiés est de 103, 99 pour les « avis défavorables d'emblée » et 4 pour les « avis défavorables après amendements ».

#### II.1.2. Protocoles et amendements perdus de vue, protocoles hors loi **Huriet-Sérusclat**

##### *Protocoles perdus de vue*

Dans 5 CCPPRB, le secrétariat n'a pas pu, suite à un problème d'organisation, isoler ces protocoles.

##### *Amendements perdus de vue*

Pour la même raison de difficulté de traçabilité, le nombre de CCPPRB capables de fournir de manière complète les amendements a été de 3 ; quinze centres n'ont pu fournir les données.

##### *Protocoles hors loi Huriet-Sérusclat*

Treize CCPPRB ont donné les résultats. Cinq CCPPRB n'ont pu répondre car la décision de placer un protocole hors loi a été prise au cours d'un échange oral entre le président et l'investigateur, sans trace écrite.

### **II.2. La période concernée par l'étude**

La période va de la date de création de chaque CCPPRB jusqu'en décembre 2001, la période médiane d'étude étant de 10 ans.

### **II.3. Le nombre de dossiers étudiés**

Les différents types de protocoles sont notés dans le tableau suivant. Les chiffres sont rapportés au nombre de dossiers étudiés pendant la période de l'étude pour les 19 CCPPRB, soit 8521 dossiers.

Pour les avis défavorables, dans deux CCPPRB, soit 20 protocoles, nous n'avons pas les thèmes des recherches, puisque les CCPPRB ont refusé l'accès à ces données.

**TABLEAU VIII : TYPE d'AVIS NON FAVORABLES par CCPPRB depuis leur CREATION**

	Date de création du Comité	Nombre traité total de dossiers depuis la création	Nombre total d'avis défavorables	Nombre total de dossiers perdus de vue	Nombre total d'amendements perdus de vue	Protocoles hors loi Huriet
CCPPRB 1	1991	479	14 (2,9%)	9 (1,9%)	pas de traçabilité	3 (1,9%)
CCPPRB 2	1992	513	7 (1,3%)	15 (2,9%)	1	5 (1%)
CCPPRB 3	1991	779	6 (0,8%)	refus du comité	refus du comité	refus du comité
CCPPRB 4	1993	744	13 (1,7%)	pas de traçabilité	pas de traçabilité	pas de traçabilité
CCPPRB 5	1992	1526	5 (0,3%)	97 (5,6%)	pas de traçabilité	115 (7,5%)
CCPPRB 6	1992	296	2 (0,7%)	5 (1,7%)	pas de traçabilité	7 (2,4%)
CCPPRB 7	1995	286	8 (2,7%)	8 (2,8%)	pas de traçabilité	2 (0,7%)
CCPPRB 8	1998	73	1 (1,3%)	10 (13,6%)	pas de traçabilité	1 (1,3%)
CCPPRB 9	1991	390	5 (1,3%)	12 (3,1%)	pas de traçabilité	2 (0,5%)
CCPPRB 10	1991	1041	3 (0,3%)	3 (0,3%)	pas de traçabilité	1 (0,1%)
CCPPRB 11	1991	307	5 (1,6%)	11 (3,6%)	pas de traçabilité	32 (10,4%)
CCPPRB 12	1994	202	9 (4,5%)	6 (2,9%)	pas de traçabilité	pas de traçabilité
CCPPRB 13	1991	472	6 (1,3%)	pas de traçabilité	pas de traçabilité	pas de traçabilité
CCPPRB 14	1991	348	4 (1,5%)	pas de traçabilité	pas de traçabilité	pas de traçabilité
CCPPRB 15	1991	273	0 (0%)	32 (11,7%)	84	39 (14,3%)
CCPPRB 16	1991	625	3 (0,5%)	pas de traçabilité	pas de traçabilité	pas de traçabilité
CCPPRB 17	1991	658	5 (0,8%)	14 (2,1%)	pas de traçabilité	2 (0,3%)
CCPPRB 18	1991	453	4 (0,88%)	pas de traçabilité	pas de traçabilité	0
CCPPRB 19	1991	146	2 (1,3%)	2 (1,3%)	0	1 (0,7%)
<b>TOTAL</b>		<b>9611</b>	<b>102</b>	<b>224</b>	<b>85</b>	<b>211</b>

## II.4 Les types de dossiers étudiés

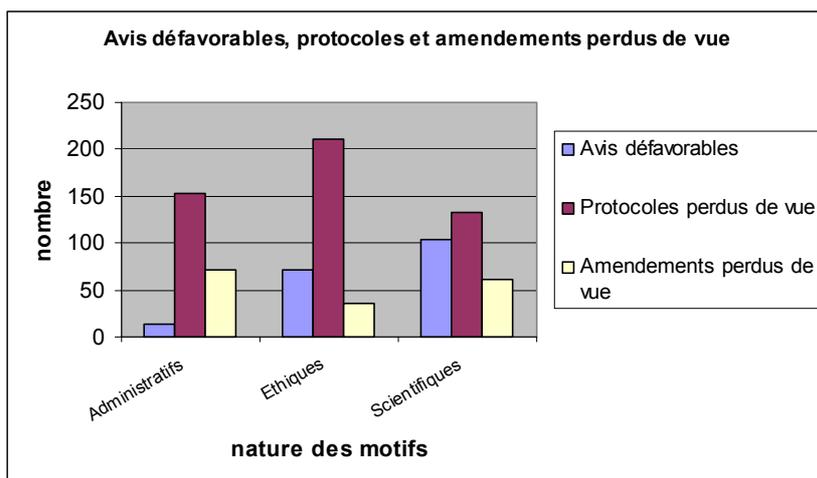
Le domaine d'activité des protocoles a été classé selon le rapport **Huriet**<sup>50</sup> et est présenté sous forme d'un tableau, reprenant les pourcentages rapportés aux 9611 dossiers soumis aux 19 CCPPRB et aux pourcentages de répartition issus du rapport **Huriet**<sup>50</sup>.

	<b>Avis défavorables</b>	<b>Protocoles perdus de vue</b>	<b>Amendements perdus de vue</b>	<b>Hors loi Huriet</b>
<b>Médicaments</b> (78% des protocoles n=7497)	57 (0,76%)	110 (1,47%)	62 (0,82%)	26 (0,35%)
<b>Dispositifs</b> (10% des protocoles : n=961)*	6 (0,62%)	48 (5%)	13 (1,35%)	35 (3,6%)
<b>Psychologique</b> (12% des protocoles : n=1153)	5 (0,43%)	8 (0,69%)	2 (0,17%)	20 (1,73%)
<b>Technique chirurgicale</b>	0	7	0	0
<b>Cosmétique</b>	0	2	0	0
<b>Physiopathologie</b>	13	49	8	123
<b>Génétique</b>	2	0	0	7
<b>TOTAL</b>	<b>103</b>	<b>224</b>	<b>84</b>	<b>211</b>

## II.5. L'analyse des motifs justifiant les différents avis

Les motifs justifiant les avis défavorables et les protocoles et amendements perdus de vue sont notés dans le tableau ci-joint :

	Avis défavorables	Protocoles perdus de vue	Amendements perdus de vue
<b>Administratifs</b>	<b>14</b>	<b>153</b>	<b>71</b>
existence d'un promoteur	7	30	2
assurance présente et conforme	4	63	10
présence de documents attestant de la compétence des investigateurs	3	25	43
<i>droits des protocoles absents</i>	0	35	0
<i>augmentation du nombre de centres sans les autorisations correspondantes</i>	0	0	16
<b>Scientifiques</b>	<b>103</b>	<b>133</b>	<b>62</b>
pré requis	22	6	1
méthodologie	58	71	39
nombre de sujets	6	16	4
critères inclusion et exclusion	8	40	5
règles d'arrêt précoce	1	0	0
intérêt thérapeutique	4	0	0
intérêt scientifique	4	0	0
<b>Augmenter la durée de l'étude</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>8</b>
<i>refaire un protocole</i>	0	0	5
<b>Ethiques</b>	<b>71</b>	<b>211</b>	<b>36</b>
lettre d'information	11	94	27
consentement	12	55	0
bénéfice/risque>1	21	12	7
qualification appropriée avec ou sans bénéfice individuel direct	6	8	0
adéquation des moyens	13	34	0
sécurité des produits	8	8	2



Les critères justifiant le classement des 211 **protocoles hors loi Huriet-Sérusclat** (l'étude ayant été effectuée sur 13 centres) sont :

- des prélèvements dus à la recherche superposables à ceux des soins (même si ceux-ci sont invasifs) pour 93 protocoles,
- une absence d'analyses et de gestes invasifs (études observationnelles) pour 67 protocoles,
- des analyses liées à la recherche effectuées sur des prélèvements liés aux soins (exemple du fond de tube) dans 49 cas.
- dans 3 cas, le CCPPRB se juge incompétent et veut l'analyse préalable du dossier par une instance nationale (par exemple l'agence du médicament).

Pour les **protocoles perdus de vue**, les avis des CCPPRB avaient été :

- avis favorable sous réserve de recevoir les modifications (n=116),
- avis différé en attente des modifications (n=89),
- dossiers retirés avant séance sans explications fournies et non représentés au comité (n=19).

La décision pour les 85 amendements perdus de vue avait été : « décision différée en attente des modifications ».

**Au total, les avis non favorables sont peu fréquents et basés sur des arguments scientifiques. Il y a un réel problème de secrétariat pour assurer la traçabilité**

**notamment pour l'étude des protocoles perdus de vue et les protocoles hors loi Huriet-Sérusclat.**

**Les critères d'exclusion du champ de la loi sont liés au degré d'invasivité physique et à la modification par rapport à la prise en charge habituelle des personnes.**

## CINQUIEME PARTIE

### LA DISCUSSION

#### I. Critiques méthodologiques sur trois aspects de l'étude

##### I.1. L'inclusion des CCPPRB

Tout d'abord, notons que le choix de la population nécessite discussion : nous devons rappeler la difficile mobilisation des comités sur un tel projet d'étude de la légitimité des avis, pour des raisons tenant principalement aux moyens et aux aspects juridiques, car la loi prévoit le huis clos<sup>38</sup>. Ainsi, l'acceptation de participer a été donnée en fonction de positions personnelles, donc de lecture individuelle des comités, notamment des juristes.

De quatre comités parisiens à l'origine, l'obtention de crédits par l'acceptation du projet comme PHRC a permis d'atteindre le nombre de 20 CCPPRB au niveau national. Un comité, après coup, a décidé de ne pas donner suite à une telle participation, pour des raisons de temps, sachant que c'était un des plus actifs dans le nombre des avis rendus, selon le rapport du sénateur **Huriet**<sup>50</sup>.

##### I.2. Les entretiens semi-directifs

Dans chaque CCPPRB, des entretiens semi-directifs ont été réalisés pour apprécier la représentation des concepts de la recherche biomédicale et de la protection des participants aux recherches, ainsi que des procédures de fonctionnement des CCPPRB telles que les perçoivent les membres des comités, concepts tous trois issus de la loi **Huriet-Séruslat**<sup>38</sup>.

Pour ce faire, trois membres de chaque comité ont été interrogés : le choix du président repose sur les conclusions d'une précédente thèse de **Nadège Leroux**<sup>48</sup>. Elle a montré l'importance du rôle de celui-ci d'autant qu'il est lui-même un scientifique<sup>48</sup>. Le choix du membre scientifique et non scientifique résulte de la composition des CCPPRB et, surtout, de leur mission au niveau du sens de la régulation de la recherche, c'est-à-dire de leur façon d'émettre un avis dans le cadre d'une éthique de la discussion qui rassemble des experts et des membres de la " société civile<sup>38</sup> ".

Certes, ces trois personnes ne représentent pas l'ensemble du comité. Il s'agit d'une approche en termes de modèles et l'objet n'est pas de comparer les différents CCPPRB mais, au contraire, de récapituler leurs différentes interprétations.

### **I.3. L'observation en séance**

Pour des raisons budgétaires (déplacements, frais d'hôtel), il n'a pas été possible d'assister à plus de deux réunions par CCPPRB. Ceci permettait toutefois, théoriquement, selon les délais imposés par la loi, de disposer d'une évaluation complète d'un avis lors de demandes d'informations complémentaires<sup>38</sup>. Mais notre étude ne saurait être représentative de tous les dossiers examinés pendant la période de l'étude des CCPPRB qui a porté sur deux ans.

Enfin, le choix d'une personne extérieure indépendante avait pour but d'homogénéiser la prise de notes, à l'aide d'une grille, au cours des discussions portant sur les dossiers et l'émission des avis.

Deux CCPPRB ont confié les grilles remplies à l'observateur, car ils se sont refusés à la venue d'une personne extérieure, en raison d'une vision littérale de la loi du 20 décembre 1988<sup>38</sup>. Enfin, un CCPPRB, par vote, n'a permis la présence de l'observateur qu'une seule fois.

Ces éléments, en termes de biais, doivent être connus pour éviter des extrapolations qui aboutiraient à des conclusions erronées, autant en ce qui concerne le travail au sein des comités, que de l'avis des membres donné aux entretiens. C'est pourquoi nous en resterons à une analyse éthique des résultats issus de cette méthodologie. Nous serons témoins de l'existence propre de ces résultats et nous apprécierons les différentes conceptions quant à la mise en application des textes des lois, de la souplesse des procédures et des avis émis.

## II. Depuis l'étude, menée en 2001, la loi française a subi un changement, amenant une évolution du concept de protection des personnes

La législation française portant sur la protection des personnes a subi un changement récent majeur en raison de l'application dans le droit français de la directive européenne **2001/20/CE** concernant « le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques des médicaments à usage humain<sup>53</sup> ». Ceci a conduit à l'adoption de la loi n°2004-806, relative à la politique de santé le 9 août 2004<sup>57-58</sup>.

Cette loi, insérée dans le code de la Santé Publique, modifie en profondeur le texte de la loi **Huriet-Sérusclat**<sup>38</sup>. Elle est présentée en **annexe XIII**.

### II.1. La loi Huriet-Sérusclat : une loi qui plaçait la protection des personnes au centre de la recherche

Le code de Nuremberg est construit, comme nous l'avons vu en première partie, dans le contexte de la Déclaration Universelle des Droits de l'Homme<sup>15-16</sup> : les membres de la famille humaine ont une dignité inhérente à leur existence et ont des droits égaux et inaliénables.

Ainsi, l'atteinte au corps, dans le cadre d'une recherche, ne peut se concevoir que dans la perspective d'un bénéfice. La personne participant à un protocole de recherche est considérée comme d'une extrême vulnérabilité et doit donc être d'autant plus protégée<sup>14</sup>.

La loi **Huriet-Sérusclat**<sup>38</sup> s'inscrit dans cette vision ; comme l'écrit **Christian Byck**, « *créant une exception au principe de l'inviolabilité du corps humain, par ailleurs réaffirmé par le législateur en 1994, la loi sur la recherche biomédicale se devait de mettre en place un régime particulier de protection des sujets de recherche*<sup>59</sup> ».

Reflète de cette préoccupation initiale, le projet de loi s'intéressait aux recherches, par essence, les plus délicates : les recherches sur des volontaires sains<sup>28</sup>. Ce n'est qu'en second lieu, suite à la conjonction d'éléments divers (initiative européenne dans le domaine de la politique du gouvernement, rapport du Conseil d'Etat<sup>26</sup> et « scandales » des expérimentations d'Amiens) que la loi fut étendue aux essais et expérimentations organisés chez l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales<sup>59</sup>.

La loi distingue ainsi les recherches avec et sans bénéfice individuel direct (BID, SBID), en imposant des mesures de protection accrue en cas de recherche SBID, par le biais des autorisations de lieux et d'une assurance dont les modalités sont plus exigeantes.

## **II.2. Une des conséquences : la difficulté à effectuer des recherches sur des populations jugées particulièrement vulnérables**

Les mesures renforcées de protection des personnes dans des protocoles de recherche ont conduit à une diminution du nombre des recherches pour certains types de populations vulnérables, comme l'avait souligné **Jean-François Mattéi** dans son rapport<sup>49</sup>.

Comme il l'explique lors des débats parlementaires à l'Assemblée Nationale le 14 octobre 2003 : “ *Nous avons entendu des spécialistes, des chercheurs : psychiatres, oncérologues, surtout ceux qui s'occupent d'enfants, obstétriciens, affirmer que le carcan était tellement serré que la recherche s'en trouvait compromise, voire arrêtée*<sup>60</sup> ”.

Cette difficulté n'existe pas qu'en France.

En effet, si l'on considère le domaine de la pédiatrie, ce déficit de recherche en France<sup>61</sup> se retrouve aussi dans les autres pays européens et aux Etats-Unis. L'Académie Américaine de Pédiatrie note qu'entre 1973 et 1991, 80% des médicaments référencés chez les médecins indiquaient clairement la non possibilité d'utilisation en pédiatrie<sup>62</sup>. Des études dans les pays anglo-saxons ont montré que les fréquences de prescription des médicaments hors autorisation (définie soit comme une utilisation dans une indication différente, c'est-à-dire pour des doses et des âges autres, soit même comme une contre-indication) étaient de l'ordre de 70% en réanimation pédiatrique<sup>63</sup>; ces fréquences pouvaient atteindre 90% dans des réanimations néonatales<sup>64</sup>.

Ce problème ne concernait pas seulement le monde hospitalier où l'on pourrait penser que les enfants sont atteints de pathologies plus lourdes et plus graves, rendant les essais thérapeutiques plus difficiles, en raison de l'impossibilité d'atteindre des cohortes suffisantes ; il touchait aussi les prescriptions des médecins généralistes avec une fréquence de 11%<sup>65</sup>.

Ce déficit de recherches était tel qu'aux Etats-Unis la Federal Drug Administration a commencé une politique incitative auprès des industries pharmaceutiques afin d'augmenter les recherches en pédiatrie en plusieurs étapes : en 1994, par la mise en place de procédures allégées lors de la soumission d'un protocole de recherche puis, en 1997, devant l'absence de

réaction des industries pharmaceutiques, par des mesures d'incitation financière, en augmentant de 6 mois leurs droits exclusifs sur le médicament<sup>66</sup>.

Des publications européennes ont pris le relais pour souligner, elles aussi, le besoin de recherches et ont proposé des guides pour aider à concevoir et à évaluer des protocoles de recherche<sup>67-68</sup>.

Ce constat est aussi présent dans notre étude où les protocoles concernant les enfants ne représentent que 3,6% des 137 protocoles soumis aux CCPPRB. L'AFSSAPS a mis en place une commission d'analyse de la situation de la recherche thérapeutique en pédiatrie en France pour décider des mesures à prendre<sup>69</sup>.

### **II.3. La loi adoptée le 9 août 2004 vise à promouvoir la recherche dans une vision positive, qui était déjà présente en 2001 au sein des CCPPRB**

La loi du 9 août 2004 souhaite favoriser l'expansion de la recherche, notamment dans le médicament. M **Jean-Luc Prél** le soulignait lors des débats<sup>60</sup>. Il demandait que « *les délais d'autorisation de la recherche n'excèdent pas trop ceux des pays voisins dans une vision plus scientifique d'amélioration des connaissances* ». La transposition de la directive conduit donc à une séparation définitive entre la recherche et les soins. Il s'agit d'une rupture épistémologique qui n'est pas toujours clairement exprimée comme en témoignent les débats à l'Assemblée Nationale où M **Claude Evin** mentionnait : « *Veillons, je le répète à ne pas entraver la recherche, car il en va aussi de l'intérêt des patients*<sup>60</sup> ».

Les membres des CCPPRB, comme des participants aux recherches biomédicales<sup>70-72</sup> et des panels de gens interrogés au hasard<sup>49</sup> ont une vision positive de la recherche fondée sur les bénéfices escomptés à y participer<sup>70-72</sup>.

### **II.4. Les comités de protections des personnes participant à des recherches en France : entre le principe de précaution et la gestion du risque**

Le positionnement de la société française et des comités par rapport au principe de précaution est au cœur de la réflexion sur l'évaluation du rapport bénéfice/risque. Cet aspect est aussi souligné par l'avis du CCNE sur la transposition de la directive européenne<sup>73</sup>.

Les CCPPRB sont une instance née, comme nous l'avons vu, d'une nécessaire recherche sur l'être humain, notamment lors des phases I. Il s'agit donc de la structure instaurée par la société ayant pour mission d'autoriser une prise de risque dans une situation d'incertitude constituée par la recherche.

Or, les CCPPRB se trouvent dans une situation paradoxale. Ils ont été créés par une société qui accepte de moins en moins le risque, tel que le montre l'émergence du principe de précaution et ils sont l'organe de régulation établi pour donner un accord à un protocole de recherche en pesant, de la façon la plus objective possible, les bénéfices et les risques qu'il entraîne pour les participants.

Le principe de précaution est né en Allemagne dans les années 1970 dans le domaine de l'environnement. Il témoignait d'une préoccupation des conséquences pour les générations futures des risques environnementaux liés aux progrès scientifiques<sup>74</sup>.

Il entre dans le droit communautaire en 1992 à Maastricht, où il assigne à l'Union Européenne l'obligation de promouvoir une croissance durable en protégeant l'environnement. Il est alors précisé qu'il s'applique aussi à « *la protection de la santé des personnes*<sup>74</sup> ».

**Bernard Kouchner**, alors Ministre de la Santé et de l'Action Humanitaire, introduit officiellement l'attitude de précaution dans le domaine de la santé le 26 septembre 1992 à l'Assemblée Nationale lors du discours de présentation du projet de loi relatif à la sécurité en matière de transfusion sanguine: il demande de l'appliquer face à une situation d'incertitude liée aux controverses scientifiques en affirmant: « *le drame de la transfusion, c'est celui de la précaution négligée*<sup>74-76</sup> ».

Le Conseil d'Etat érige cette attitude en principe en 1993 par un arrêt concernant une affaire de contamination de trois hémophiles : « *en situation de risque, une hypothèse non infirmée devrait être tenue provisoirement pour valide, même si elle n'est pas formellement démontrée*<sup>77</sup> ».

Ce principe entre dans le droit français en 1995 avec la loi **Barnier** dans le code rural (**article 200-1**) : « *...le principe de précaution, selon lequel en l'absence de certitudes, compte tenu des connaissances scientifiques et techniques du moment, ne doit pas retarder l'adoption de mesures effectives et proportionnées visant à prévenir un risque de dommages graves et irréversibles à l'environnement à un coût économiquement acceptable..*<sup>75-76</sup> ».

L'Académie de Médecine se prononce clairement en octobre 2000 sur l'application du principe de précaution dans le domaine de la recherche biomédicale. Elle se réjouit d'une

démarche exemplaire en matière de la recherche sur médicament : l'inspiration de la loi dite de protection des personnes, la création des CCPPRB, le renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme, la création de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) correspondent tout à fait à cet état d'esprit de la gestion du risque<sup>77</sup>.

L'Académie souligne la cohérence de cet ensemble qui répond « *au double souci que recouvre le principe de précaution* :

- *celui d'une anticipation du risque, aspect habituel sous lequel est envisagé ce principe,*
- *celui, au moins aussi important, quoique moins habituellement pris en compte, de suivi vigilant dans la mise en œuvre pour détecter un risque non prévisible<sup>77</sup> ».*

Or, les risques d'une application trop fréquente du principe de précaution dans le domaine de la santé sont soulignés par **Grégoire Moutel** et **Christian Hervé** dès 2001<sup>78</sup>. L'un des exemples que nous avons montré est la baisse de fréquence des recherches dans certains types de populations, les enfants par exemple.

Conscient de son application excessive, le Comité Consultatif National d'Éthique demande une modération dans son emploi comme il l'indique dans son avis sur la transposition de la directive européenne<sup>73</sup>. Il inscrit l'évaluation du rapport bénéfice/risque dans l'évaluation procédurale du principe de précaution, c'est-à-dire lorsqu' « *il ne proscrie pas l'action qui présente un risque mais incite à mettre en balance les risques en jeu en sachant que nous n'avons le choix qu'entre des risques (l'abstention étant elle-même un risque : retarder le progrès, pénaliser l'innovation...)* ». De même, en matière d'information délivrée au participant à la recherche biomédicale, il indique: « *dans l'information on doit communiquer les risques graves et irréversibles connus mais les risques éventuels ne réclament d'autre précaution que celle d'avoir été correctement évalués. L'important est l'exigence de la transparence, non de mise en exergue de l'incertitude<sup>73</sup> ».*

Par cet avis, on comprend en effet tout l'effet bloquant que pourrait avoir dans la recherche l'application d'une vision stricte du principe, alors que la loi du 9 août 2004 cherche plutôt à faciliter la recherche biomédicale<sup>57</sup>.

## **II. 5. L'un des points essentiels de la loi du 9 août 2004 : la suppression de la distinction des recherches BID et SBID et, en conséquence, le risque d'une diminution de la protection des personnes**

A la fois l'Académie de Médecine, dans un rapport de mai 2003<sup>79</sup>, et le CCNE dans un avis de septembre 2003<sup>73</sup>, marquent leur approbation concernant la suppression du classement des recherches BID et SBID.

En effet, pour le CCNE, ce classement contribue à rendre «*floue la distinction entre recherches et soins*». Il se concevait dans le sens de la protection de la personne pour «*dénouer la tension existante entre santé individuelle et santé publique*». Mais son utilisation a montré la difficulté de classer les recherches avec et sans BID. De surcroît, certaines recherches avec BID peuvent comporter plus de risques que d'autres sans BID. L'Académie se «*félicite*» de cette abolition de distinction qui n'était que française, «*.....elle s'est en fait révélée ambiguë, d'interprétation variable, contestée dès la mise en application de la loi, ayant été toujours source de discussion, de contestations, de requalifications par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé ou la Direction Générale de la Santé*<sup>73</sup>».

La suppression du classement par les promoteurs a comme conséquence l'attribution aux comités de l'évaluation du rapport bénéfice/risque. Or, notre étude soulignait en 2001, alors que les protocoles étaient déjà classés avant leur soumission en BID et SBID, la difficulté des comités à le caractériser.

Les membres des CCPPRB lors des entretiens ont ainsi mentionné qu'ils avaient du mal à évaluer le rapport bénéfice/risque et à effectuer la différence entre les recherches avec et sans bénéfice individuel direct : 39 d'entre eux (68%) pensaient en effet qu'un patient peut espérer un bénéfice alors qu'il participe à une recherche biomédicale sans bénéfice individuel direct: dans 15 réponses, ce bénéfice serait réel car la personne est mieux suivie médicalement et améliore son pronostic et dans 20 réponses, le bénéfice serait plutôt d'ordre psychologique, avec une impression d'utilité par rapport à la société et une impression de meilleure prise en charge.

19 membres (33,33%) expriment que toute la difficulté de l'évaluation du rapport bénéfice/risque, est due à la co-existence des risques prévisibles et imprévisibles. D'ailleurs, les membres consacrent une part égale de leur travail en séance au rapport bénéfice/risque et à

sa qualification (de 26,7 à 47,7% des remarques éthiques et de 6 à 11% des remarques totales) et à la lettre d'information et le consentement.

En cas de contestation, il existait une indétermination concernant l'instance devant classer le bénéfice (AFSSAPS ou CCPPRB). L' AFSSAPS avait d'ailleurs décidé, comme autorisation administrative, que cette décision serait de son ressort. D'ailleurs, on a pu s'étonner que l'avis favorable, émis par le CCPPRB dans une autre catégorie, ait pu être validé sans aucun questionnement consécutif au changement entre BID et SBID de la recherche.

Nous pouvons craindre, comme nous l'avons démontré dans nos résultats, que l'application de la directive européenne<sup>53</sup> conduise à une réduction de la protection des personnes, car les membres des comités devront se prononcer sur le rapport bénéfice/risque, alors qu'ils ont une vision extrêmement favorable de la recherche.

## **II. 6. Une majorité de membres des CCPPRB se prononçait en 2001 pour une exclusion du champ de la loi des recherches comportant une prise en charge habituelle et peu d'invasivité physique ; la loi du 9 août 2004 va dans ce sens**

Cette étude montre que les critères d'inclusion de la recherche dans le champ de la loi sont liés à un degré d'invasivité physique (constitué par le franchissement de la barrière cutanée) et à la modification de la prise en charge par rapport à une prise en charge habituelle. Ces données ont été publiées dans un article concernant les résultats préliminaires de 10 CCPPRB<sup>80</sup> et sont confirmées par les données globales de cette étude<sup>81</sup>).

Dans les entretiens, 13 membres sont partisans d'un passage systématique de tout protocole de recherche devant un CCPPRB (particulièrement les membres non scientifiques). Pour les autres membres, le degré d'invasivité qui définit l'inclusion dans la loi est l'atteinte à l'intégrité physique corporelle notamment par le franchissement de la peau. La moitié des membres (n=28) excluait les enquêtes prospectives et rétrospectives sans prélèvements supplémentaires (n=23), loin devant les recherches sur fonds de tube (n=5). Par contre seulement 7 personnes excluaient des recherches intégrant une prise de sang (n=4) et les dispositifs médicaux et chirurgicaux (n=3).

Dans l'analyse des avis non favorables, comportant les 211 protocoles classés hors loi Huriet-Sérusclat par 13 centres, la notion de prise en charge habituelle apparaît dans les réponses. La première cause d'exclusion de la loi (44%) est le fait d'effectuer des prélèvements superposables à ceux des soins (même si ceux-ci sont invasifs). Vient ensuite l'absence de gestes invasifs, y compris si ceux-ci incluent une seule prise de sang dans 31,7% des cas. Enfin, pour 23,2%, la cause d'exclusion est le fait d'effectuer des analyses sur des prélèvements réalisés de toute façon pour les soins<sup>82</sup>.

Or, on peut se demander si tous les comités ne devraient pas considérer, même en l'absence de risque sur le corps, les conséquences psychologiques liées à l'incertitude même de toute recherche. Il en est ainsi par exemple des protocoles d'études de marqueurs génétiques qui, sans porter réellement atteinte à l'intégrité physique, mettent en jeu la personne dans ses rapports à la société (monde du travail, famille, assurance), alors qu'ils ne reposent que sur une simple prise de sang<sup>83</sup>.

La transposition de la directive va dans le sens d'une restriction du champ de la loi avec, comme critères à déterminer par les promoteurs et les comités, la notion habituelle de prise en charge et le degré d'invasivité physique<sup>57</sup>.

- en premier lieu, les promoteurs décideront, selon l'article **L.1121-1**, des recherches qui seront inscrites dans le champ de la loi. Ils pourront exclure :

- celles où tous les actes sont pratiqués et utilisés de manière habituelle, sans aucune procédure supplémentaire de diagnostic ou de surveillance,
- celles évaluant les soins courants, lorsque tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle (nous sommes en attente des décrets d'application du Conseil d'Etat qui devraient amener des précisions au niveau des définitions).

- en second lieu, la loi adoptée le 9 août 2004, associe des adjectifs non définis au rapport bénéfique/risque: ainsi les bénéfices et les contraintes doivent être minimaux quand on débute une recherche avec des personnes particulièrement vulnérables, telles que les mineurs et les femmes enceintes (articles **L. 1121-5 à 8**)<sup>57</sup>. La crainte d'une diminution possible de la protection de ces personnes avait été soulignée lors des discussions à l'Assemblée Nationale par M. **Claude Evin**, qui demandait que les recherches menées sur ce type de population ne

comportent pas de risques prévisibles. Cet amendement a été rejeté pour éviter une protection jugée excessive, qui entraînerait une situation de blocage de la recherche<sup>60</sup>. M. **Claude Evin**, lors des débats parlementaires, soulignait la difficulté majeure à employer ce terme sans autre précision : il proposait, ce qui n'a pas été retenu, de définir le niveau de risques et des contraintes sous-entendues par l'adjectif "minimaux", comme ceux inclus dans des soins à circonstances égales<sup>60</sup>.

- en troisième lieu, une procédure allégée est prévue pour les recherches comprenant des produits dont la liste sera mentionnée par décret en Conseil d'Etat, à condition qu'elles ne comportent que des risques négligeables et qu'elles n'aient aucune influence sur la prise en charge médicale de la personne qui s'y prête (article L. 1121-3)<sup>57</sup>. M. **Jean-Michel Dubernard** précise, lors de la première discussion de la loi à l'Assemblée Nationale, que cette procédure allégée comportera une "*possibilité de surveillance et de direction des recherches par une personne qualifiée et pas d'examen médical systématique préalable des participants*"<sup>60</sup>. Lors des débats, M. **Jean-François Mattéi** éclaire le niveau de risque sous-entendu par l'adjectif "négligeable" : il mentionne à l'Assemblée Nationale, comme exemple, les recherches physiopathologiques concernant un nouveau procédé biologique ne nécessitant qu'une prise de sang et le fait de tester un nouvel appareil d'échographie ; dans les discussions au Sénat, il précise que seront comprises les recherches non interventionnelles nécessaires à l'évaluation de la qualité des pratiques et des produits ; toutefois, il mentionne que les recherches comprenant des dispositifs médicaux, tels que les implants, doivent être inscrites dans la loi<sup>60</sup>.

Ces résultats soulignent la nécessité d'une formation, à la fois pour les investigateurs et pour les membres des comités notamment pour les membres non scientifiques qui ont une vision plus floue des limites de la recherche biomédicale<sup>81</sup>. Ce renforcement de compétence de la part des comités dans l'appréciation de la balance bénéfice/risque rend urgente sa mise en place. De plus, elle pose la question de la nécessité d'un corpus de connaissances qui soit homogène au niveau national, permettant la reproductibilité de l'évaluation des risques d'un comité à l'autre.

## **II.7. Les difficultés pour les comités de se prononcer sur le rapport bénéfice/risque et sur les risques minimaux : l'exemple des Etats-Unis**

Les publications évoquant l'évaluation du rapport bénéfice/risque dans un protocole de recherche émanent, pour la majorité d'entre elles, des Etats-Unis. Elles soulignent, pour la plupart, les difficultés des IRB (Institutionnal Review Board) à évaluer le rapport bénéfice/risque, alors qu'il s'agit d'une de leurs missions.

De nombreuses critiques ont été, de plus, émises et publiées sur le travail des IRB. Elles font suite à des enquêtes réalisées consécutivement aux décès de participants à des recherches biomédicales.

Nous rapportons ici les publications ayant trait à ces événements ; nous verrons, en dernière partie, quelles en ont été les conséquences sur les procédures des IRB :

- un premier décès est survenu en mars 1996, chez une jeune infirmière étudiante, qui a reçu une dose létale de lidocaïne au cours d'une bronchoscopie<sup>84</sup>. L'article indique, sans autres précisions, que, lors de l'enquête, des critiques ont été émises envers l'Université, les chercheurs et l'IRB,

- un deuxième décès, survenu en septembre 1999, est rapporté dans le *Journal of Medical Ethics*<sup>85</sup>. Il s'agissait d'un jeune homme âgé de 18 ans qui avait une forme minime de déficience métabolique en une enzyme, l'ornithine transcarbamylyase. La recherche consistait en une inoculation intra-hépatique de particules virales contenant un gène devant corriger le déficit. Le directeur de l'institut de recherche mentionnait plusieurs étiologies possibles du décès : soit un déficit pré-existant chez l'adolescent, comme le laissait suspecter un taux bas de précurseurs de globules rouges, soit la présence d'un autre déficit génétique non décelée, soit une infection concomitante au parvovirus.

Au cours de l'enquête sur les procédures de la recherche, des dysfonctionnements ont été notés<sup>85</sup>:

- l'intégration du jeune homme dans la recherche malgré des taux d'ammoniémie supérieurs de 30 à 60% au maximum recommandé dans les critères d'inclusion,

- une dangerosité excessive, et jugée, à posteriori au-delà du raisonnable, du vecteur viral ; l'enquête a montré que les chercheurs pensaient avoir diminué la virulence du produit par une technique de conservation prolongée (25 mois),
- les chercheurs n'avaient pas notifiés à la FDA les effets indésirables antérieurs retrouvés chez des patients et des animaux,
- il y avait un conflit d'intérêts entre les investigateurs et les promoteurs,
- l'IRB qui avait analysé le protocole avait passé trop de temps sur l'information, au détriment de l'évaluation du rapport bénéfice/risque.

Dans le même sens, en 2000, plusieurs publications ont axé leurs réflexions sur le peu de temps que consacraient les IRB à l'évaluation du rapport bénéfice/risque<sup>86-87</sup>. Ainsi, **Charles Weijer** rapporte que 68,5% des articles du journal IRB traitaient de l'évaluation de l'information et du consentement contre 19% à l'évaluation des risques et des contraintes<sup>86</sup>. Ces publications proposent ainsi des critères d'évaluation des risques au cours des recherches. Les auteurs regrettent aussi que la recommandation d'avril 2000 du Département de la santé concernant la protection des personnes dans la recherche biomédicale, écrite après les enquêtes, ait concentré sa réflexion sur les déficits organisationnels des IRB, plutôt que sur l'étude des critères élaborant leurs avis et, notamment, sur l'évaluation du rapport bénéfice/risque<sup>88</sup>.

- En juin 2001, est rapporté, notamment par le Bulletin of Medical Ethics, dans sa rubrique « News », le décès d'une technicienne au centre de recherche sur l'asthme et l'allergie, intégrée comme volontaire sain dans une recherche concernant la physiopathologie de l'asthme<sup>89</sup>. Le produit devant entraîner le bronchospasme était décrit au patient comme utilisé de façon courante au cours des anesthésies, notamment en chirurgie, et capable de stopper quelques réflexes nerveux concernant la respiration pendant une courte période.

Lors des visites d'inspection de l'Office Fédéral de la Protection des Personnes dans la Recherche Humaine (Federal Office for Human Research Protections-OHRP-), les inspecteurs ont trouvé que le produit avait été utilisé dans les années 1960 dans le traitement de l'hypertension artérielle et avait été suspendu en 1972 après avoir été déclaré inefficace. L'investigateur, au cours de l'enquête, a mentionné qu'il ne connaissait pas ces publications, ayant effectué ses recherches bibliographiques par voie informatique et sur Internet ; cette recherche ne concernait donc que des articles récents.

L'enquête a soulevé la déficience du travail de l'IRB, qui a consisté en un simple rejet de la lettre d'information délivrée aux volontaires sains. Les critiques émises contre lui ont été :

- l'absence de recherches effectuées dans la littérature à propos de la toxicité du produit, l'IRB se contentant de celle fournie par l'investigateur,
- un nombre de membres inférieur à l'effectif voulu par la législation le jour de l'analyse du protocole,
- une discordance non relevée sur les effets indésirables entre l'information et le consentement.

- Enfin, la même année, en mars 2001, est relaté le décès d'un participant à un protocole de recherche sur les leucémies avec des doses particulièrement élevées de chimiothérapie. Là aussi, des remises en cause de la qualité de l'évaluation du rapport bénéfice/risque par l'IRB ont été effectuées<sup>90</sup>.

Nous verrons dans la dernière partie, les conséquences de ces décès dans les réformes des procédures de fonctionnement.

En Europe, il n'y a pas de description de décès au cours de recherches biomédicales mettant en cause, non seulement la recherche, mais aussi les organes de régulation qui l'ont acceptée. **François Lemaire** cite des études publiées dans lesquelles les décès de personnes incluses dans des protocoles de recherche sont survenus de façon plus fréquente dans les groupes traités que dans les groupes non traités. Mais ils étaient attribués aux risques inhérents à la recherche et les CCPPRB qui avaient donné leur accord pour les études n'ont pas été incriminés<sup>91-94</sup>.

Une autre partie de la réflexion aux Etats-Unis, suscitée aussi par la loi du 9 août 2004, concerne l'existence de procédures allégées pour des protocoles comportant des risques minimaux.

Dans la loi américaine, le risque minimal est défini comme la probabilité que l'amplitude du tort ou de la gêne occasionnés potentiellement par la recherche ne soit pas plus grande que celle rencontrée dans la vie quotidienne ou durant des tests physiques ou psychiques en routine<sup>95</sup>.

Une réflexion a été effectuée dans le cadre des sciences sociales qui seraient particulièrement concernées par ce niveau de risques, étant donné que les recherches dans ce domaine ne comportent pas de gestes invasifs physiques<sup>95</sup>.

Or, comme le montre l'article de **D. Barnbaum** à travers plusieurs exemples de cas soumis aux IRB, les risques occasionnés peuvent paraître faibles mais la gêne forte. On le constate lors d'expériences testant la réaction d'étudiants alors qu'un élève simule parmi eux une crise d'épilepsie, ou lors d'entretiens de policiers à qui l'on demande de donner leur avis sur la corruption de la police, alors que la moindre rupture de l'anonymat pourrait entraîner leur radiation<sup>95</sup>.

Participant à cette réflexion, le Comité Consultatif National pour la Protection des Personnes dans la Recherche (National Human Research Protection Advisory Committee-NHRPAC) a émis des recommandations destinées aux IRB pour l'évaluation du risque et de la gêne occasionnée dans les sciences sociales et comportementales. Dans le but d'aider les IRB à se prononcer sur le niveau de risque, il a demandé également aux investigateurs de préciser de façon explicite l'invasivité occasionnée par leur recherche sur les participants<sup>96</sup>.

On voit donc qu'aux Etats-Unis une réflexion s'est engagée sur les procédures à employer par les comités pour évaluer le rapport bénéfice/risque et sur la façon dont ils doivent assurer la justification et la traçabilité de cette évaluation dans l'éventualité d'enquêtes.

Il apparaît nécessaire qu'une telle démarche ait lieu en France, concernant aussi la précision du niveau de risque sous-entendu par les adjectifs " minimaux " et " négligeables ", d'autant plus, qu'a priori, cette précision n'est pas prévue dans les décrets d'application du Conseil d'Etat. Les Etats-Unis nous alertent en effet sur un risque de dérive : une publication rapporte que les promoteurs sous-estiment volontairement le niveau de risque de leurs recherches qu'ils classent comme entraînant des risques minimums, pour bénéficier de la procédure accélérée d'analyse de leurs protocoles par les comités<sup>97</sup>.

## **II. 8. L'information et le consentement : le travail multidisciplinaire qui permet d'adapter la lettre d'information à la population participant à la recherche**

Aux Etats-Unis, comme nous l'avons vu, plusieurs publications déplorent le temps consacré par les IRB à l'analyse des lettres d'information et de consentement<sup>89,92</sup>.

En France, cette donnée ne se retrouve pas, puisque dans notre étude, les remarques sur ce thème atteignent la même fréquence que celles concernant l'évaluation du rapport bénéfice/risque. Lorsque l'on considère les remarques en séance dont le but est de changer une partie du protocole, cette différence s'accroît : le pourcentage des remarques éthiques est de 18,7% pour la lettre d'information et de consentement et de 56,2% pour le rapport bénéfice/risque.

Dans les entretiens, pour 45 membres (79%), le consentement n'a pas une place fondamentale et il n'a même, pour 12 membres, aucune valeur en soi ; il constitue simplement une procédure légale. Les membres non scientifiques lui accordent toutefois une importance plus grande, l'assimilant à un " contrat " liant l'investigateur et le participant à la recherche.

Cette différence dans la perception du consentement est probablement liée à une vision différente de l'autonomie en France par rapport au monde anglo-saxon, comme nous l'avons évoqué en deuxième partie.

Cette remise en cause d'une protection des personnes nécessairement assurée par la lettre d'information et de consentement se retrouve en France dès 1994 dans des travaux effectués par le Laboratoire d'Ethique Médicale et de Médecine Légale de la Faculté de Médecine de Paris<sup>98-101</sup>. Ces publications montraient que, même si la nature de l'information était adaptée, les niveaux de compréhension des personnes étaient variables selon leur degré de stress. De même, nous interpellant sur la valeur de la liberté du consentement, une enquête menée à Orléans en 1994, lors d'une recherche chez des personnes atteintes d'infarctus du myocarde, mentionnait que 21% des patients signaient le formulaire de consentement pensant ainsi accélérer les soins et 24,2% estimaient ne pas avoir le choix<sup>102</sup>. Pire : dans une étude rétrospective effectuée chez 170 personnes venues en consultation de diabétologie et chez lesquelles, un an plus tôt, un prélèvement d'ADN avait été effectué en vue d'analyses génétiques des facteurs de risques cardio-vasculaires, une enquête par questionnaire montrait que seules 20% des personnes avaient bien compris le but réel de l'étude et que 16%

connaissaient le rôle effectif de l'ADN. 61% regrettaient même, de façon rétrospective, avoir donné leur accord pour une telle étude<sup>103</sup>.

L'« oubli » même d'une participation à une recherche a été retrouvé par entretiens auprès d'un échantillon de patients attendant dans les salles d'attente en oncologie, radiothérapie et cardiologie de 16 institutions américaines : sur 1 223 patients qui rapportaient n'avoir jamais été inclus dans un protocole de recherche, 6% l'avaient pourtant été, au vu du dossier médical ; 22% pensaient, par ailleurs, avoir subi des pressions pour être inclus dans un protocole<sup>71</sup>. Dans le même ordre d'idée, une étude réalisée au Québec, a montré que la majeure partie des personnes avait signé parce qu'elles pensaient bénéficier d'un meilleur traitement et deux tiers pour bénéficier plus rapidement de soins<sup>104</sup>.

Ces exemples confirment l'espérance des personnes participant à des recherches d'en obtenir des bénéfices. Ceci présage la difficulté d'application de la directive européenne, notamment au niveau de la lettre d'information qui parlera désormais du rapport bénéfice/risque et non plus du bénéfice direct<sup>57</sup>.

D'autres études se sont axées plus particulièrement sur la compréhension des personnes concernant les informations délivrées. Elles ont montré la fragilité du travail effectué par les comités sur le contenu de la lettre d'information :

- dans l'étude de **Ferguson**, les personnes estimaient que la quantité d'informations délivrées était suffisante dans 94%, mais 49% soulignaient qu'ils n'en avaient compris qu'une partie<sup>105</sup>,
- **Bjorn** montre que les personnes ont des difficultés à comprendre les termes « randomisation » et « tirage au sort<sup>106</sup>»,
- **Tait** montre que les informations transmises par les investigateurs aux participants et celles souhaitées par les participants eux-mêmes pour effectuer leur choix (en l'occurrence des parents dans une recherche en néonatalogie) ne sont pas les mêmes : les deux placent en premier le risque mais, ensuite, les parents attachent une grande importance à la considération des bénéfices, soit directs pour leurs enfants, soit indirects pour les autres enfants alors que les investigateurs ont la volonté de transmettre les détails méthodologiques du protocole de recherche<sup>107</sup>.
- Enfin, des publications ont montré que certaines études avaient été effectuées en l'absence de signature de consentement<sup>108</sup>.

Nous avons demandé aux comités s'ils appliquaient les dispositions prévues par la loi (**Art. L.1123-7**) concernant les modalités de recueil du consentement<sup>38</sup>. 87% des membres interrogés (n=50) mentionnent qu'ils n'analysent pas cette donnée; ils ne semblent pas connaître l'existence de cette mission, puisque 33 membres pensent qu'appliquer de telles procédures serait inutile. En fait, 21 membres considèrent que le travail du CCPPRB permettant de rendre la lettre d'information compréhensible est suffisant.; 10 membres pensent que, de toutes les façons, cette délivrance ne peut être envisagée au cas par cas et relève déontologiquement de la relation médecin-malade.

Ce travail déjà effectué dans les comités est reconnue et inscrite dans la loi : dans les débats au Sénat, il a été ajouté que le comité devra rendre son avis sur “ *l'adéquation, l'exhaustivité et l'intelligibilité des informations écrites à fournir* ” (**Art. L.1123-7**) puisque l'on sait que certaines notices d'informations ne sont, comme le mentionne **Guy Fischer**, que “ du “ copier coller ” du protocole : les termes employés sont difficilement accessibles aux non-médecins, c'est-à-dire aux non-professionnels<sup>60</sup> ”.

Toutefois, la loi ajoute que les comités “ *devront se prononcer sur la procédure à suivre pour obtenir le consentement éclairé et la nécessité éventuelle d'un délai de réflexion.* ” ; ils devront aussi vérifier le “ mode de recrutement des participants ” (**Art. L1123-7**)<sup>57</sup>. Ces dispositions, comprises dans le texte de la directive européenne, ne correspondent pas à un vœu particulier du législateur français. Comme on l'a vu, elles ne paraissent pas non plus correspondre à la vision des membres des comités.

Ainsi, le rôle des membres non scientifiques paraît renforcé au sein des comités dont on attend, en lisant les débats parlementaires, qu'ils jouent un rôle, notamment, dans l'élaboration du contenu de la lettre d'information et dans les vérifications des procédures de l'obtention du consentement. Il s'agit maintenant de voir quelle était la place de la société civile au sein des CCPPRB au moment de notre étude.

### **III. La difficulté d'assurer une place à la société civile au sein des CCPPRB**

#### **III.1. Une représentativité effective difficile à assurer en France, comme ailleurs**

Notre étude<sup>109-110</sup>, au travers le recueil théorique de l'activité des CCPPRB, a montré qu'il existe un réel problème d'effectif : le nombre de postes non pourvus va de 12,5 à 39,5% du nombre total de postes. Ces vacances concernent, par ordre décroissant: les psychologues, les membres compétents en matière d'éthique - à égalité avec les médecins généralistes - et les personnes qualifiées au niveau juridique.

Ces problèmes d'effectifs avaient été soulignés aussi dans les rapports parlementaires<sup>60</sup> et dans une enquête réalisée par questionnaire pour une journée de la Conférence Nationale des CCPPRB (CNCP)<sup>111</sup>.

Notre étude a permis d'identifier les raisons des postes vacants : les deux premières sont, toutes catégories confondues, l'absence de nomination de candidat par les tutelles et le manque de disponibilité des membres. Viennent ensuite les problèmes personnels, le manque d'intérêt pour l'activité et l'absence de rémunération.

11 membres en moyenne siégeaient lors de la visite de l'observateur (alors que l'effectif théorique est de 24 membres). Lorsque l'on considère la répartition par groupes, les pourcentages de présence les plus élevés sont représentés par les membres des groupes scientifiques (groupe 1 à 4).

Cette constatation se retrouve dans d'autres pays d'Europe, notamment en Angleterre dans les publications des rapports d'activité des comités locaux d'éthique de la recherche<sup>112</sup> et dans les dispositions émises par le gouvernement vis-à-vis du fonctionnement des comités (gouvernance arrangements for NHS)<sup>113</sup>. Cette préoccupation se retrouve aussi aux Etats-Unis, où le Département de la Santé souligne la difficulté d'atteindre un quorum de membres non scientifiques<sup>88</sup>.

Particularité française, dans notre étude, les entretiens ont montré qu'il existe un véritable problème de reconnaissance au niveau des membres compétents en matière d'éthique : 6 membres sur 19 ont une activité professionnelle qui les classerait dans le groupe 1, mais ils siègent au sein du CCPPRB dans le groupe 5 alors qu'ils n'ont pas d'activité universitaire

connue au niveau éthique. Or, comme nous l'avons évoqué en deuxième partie, l'idée du législateur était de nommer, dans cette catégorie, des universitaires ou des enseignants en matière d'éthique.

Ceci témoigne de l'ambiguïté de l'acception du terme " éthique " au niveau disciplinaire. Privilégiant une éthique des comités, le législateur n'éclaircit pas cette notion dans le cadre de la loi de bioéthique du 6 août 2004<sup>113</sup>. Dans ce texte, il affirme des espaces régionaux d'éthique dans lesquels des activités universitaires seront associées (**Art. L. 1412-6.** - *Des espaces de réflexion éthique sont créés au niveau régional ou interrégional ; ils constituent, en lien avec des centres hospitalo-universitaires, des lieux de formations, de documentations, de rencontres et d'échanges interdisciplinaires sur les questions d'éthique dans le domaine de la santé. Ils font également fonction d'observatoires régionaux ou interrégionaux des pratiques au regard de l'éthique. Ces espaces participent à l'organisation de débats publics afin de promouvoir l'information et la consultation des citoyens sur les questions de bioéthique*)<sup>114</sup>.

Au même moment, le CCNE, dans son avis n°84 intitulé " avis sur la formation à l'éthique médicale " rapporté par **Pierre Lecoq**, a abordé la question de l'enseignement et de la formation à l'éthique dans les sciences de la vie<sup>115</sup>. **Christian Hervé** et **Emmanuel Hirsch**, à la demande du Président du CCNE, ont précisé leur point de vue<sup>116-117</sup>.

Le premier, a initié en 1988 une véritable filière universitaire d'évaluation critique multidisciplinaire des pratiques médicales et biologiques au moyen d'un DEA d'éthique médicale, aboutissant à un doctorat d'université. Il a ainsi formé de nombreux universitaires de toutes disciplines dans le cadre officiel de ces disciplines et, notamment, en santé publique<sup>116</sup>.

Le second, dans le cadre d'un espace éthique, a développé une éthique plus philosophique, au niveau d'une éthique hospitalière et du soin<sup>117</sup>.

Il existe ainsi de nombreux universitaires qui, par ces deux voies notamment, pourraient siéger dans les CCPPRB. Cependant, l'absence de qualification reconnue par les Directions Départementales des Affaires Sanitaires et Sociales, nommant les membres, a été surtout effective dans les régions hors Ile de France et Provence Alpes Côte d'Azur, dans lesquelles deux espaces éthiques (celui de l'Assistance Publique Hôpitaux de Paris et celui des hôpitaux de Marseille) et le DEA d'éthique sont connus. Ceci soulève la question de la qualification des membres, choisis par les Préfets de région et celle de l'articulation à construire entre l'université et la santé.

Ce constat renvoie à l'absence " d'éthiciens " en France contrairement au monde anglo-saxon où ils sont investis d'une responsabilité dans le champ des comités d'éthique. Dans notre pays, la voie universitaire choisie est celle de professionnels, qui en plus de leur métier, se forment aux principes éthiques ce qui entraîne une lisibilité moindre de leurs compétences éthiques par rapport aux éthiciens anglo-saxons<sup>118-119</sup>. **Mino** explique cette différence de positionnement par la conception différente des principes qui régissent la relation médecin-malade<sup>120</sup>. En France, le principe fondamental est la dignité humaine, comme le montrent les lois de santé publique qui traitent des problèmes de la reproduction, des transplantations, de la recherche ; dans le monde anglo-saxon, c'est l'autonomie qui prévaut<sup>23</sup>, avec par exemple, les directives anticipées. Cette approche rend nécessaire la présence d'éthiciens jouant le rôle de médiateurs moraux et légaux dans l'application de ce principe<sup>120</sup>.

### **III.2. Une faible représentativité des membres non scientifiques dans le nombre de rapporteurs**

Notre étude souligne le rôle fondamental et la qualité du travail des rapporteurs, d'autant plus que ce travail est quasi-bénévole : tous les dossiers ont fait l'objet d'un rapport et celui-ci est complet. Les membres, dans les entretiens, reconnaissent tout à fait la compétence des rapporteurs, liée à leur connaissance complète du protocole de recherche. Ils ont aussi une grande influence sur l'avis donné (pour 77% des membres).

Mais peu de rapports sont effectués par les membres non scientifiques (21,4%). De plus, lorsque le rapporteur est membre d'un groupe non scientifique, il est toujours accompagné d'un rapporteur d'un groupe scientifique, sauf pour une étude avec un très faible risque puisqu'elle concernait des composés alimentaires.

Un centre demande même aux rapporteurs des groupes non scientifiques de se cantonner à l'étude de la lettre d'information et de consentement.

Le recours à l'expertise au sein du comité est rare et de nature scientifique. Il y a une difficulté à accorder une valeur à l'expertise éthique : en témoigne le fait que les experts extérieurs sont tous des scientifiques reconnus dans leur domaine d'activité.

Ce constat marque à nouveau l'importance de la formation : les membres non scientifiques sont peu sûrs de leurs connaissances dans le domaine de la recherche bio médicale et ne sont pas valorisés au sein du comité par l'attribution de rapports qui pourraient, par ailleurs,

contribuer à augmenter leurs connaissances. Seuls 12 centres proposent une association de rapporteur scientifique et non scientifique. Il y a donc, au sein de certains CCPPRB, une difficulté à considérer comme légitime le fait que les membres non scientifiques émettent un avis sur l'ensemble du protocole, y compris sur son aspect scientifique. Cette attribution est d'ailleurs reprise dans les débats parlementaires de la loi du 9 août qui limite comme on l'a vu, le rôle des membres non scientifiques au niveau du travail du contenu de la lettre d'information et de consentement<sup>57</sup>.

### **III.3. Au cours des séances : la difficulté de la mise en pratique de l'éthique de la discussion**

Notre étude montre qu'un espace de discussion a du mal à se mettre en place au sein des CCPPRB : 37 dossiers ne sont pas discutés, les remarques en séance sont peu nombreuses. Or plusieurs publications nationales<sup>111</sup> et internationales<sup>121-123</sup> soulignent la nécessité d'une discussion pluridisciplinaire du protocole de recherche, pour assurer véritablement la qualité de l'avis rendu.

**Jürgen Habermas**, dans son ouvrage "Ethique de la discussion", énonce comme principes: *" la décision obtenue au terme d'une discussion et d'un consensus des membres doit être obtenue sans contrainte. S'il y a absence de consensus, il faut que les parties concluent, après une longue discussion, que l'entente est impossible. Les principes qui garantissent la création d'une situation idéale de parole sont : la publicité de l'accès, l'égalité dans l'initiation et de la continuité de la discussion, l'égalité dans la commande et l'opposition, la sincérité des participants, des prises de position sans contrainte<sup>55</sup> ."*

Nous avons vu que 7 comités fonctionnaient dans les conditions évoquées par **Jürgen Habermas**, notamment dans le respect de l'égalité au niveau des prises de parole entre les membres scientifiques et les membres non scientifiques et dans la prise en compte des remarques. Dans 4 comités, de tels principes égalitaires existent, mais les discussions sont tellement techniques et scientifiques que les membres non scientifiques ont du mal à intervenir<sup>55</sup>.

En fait, notre travail a montré qu'un espace de discussion a d'autant plus de chances de s'établir que :

- la charge de travail en séance n'est pas trop excessive : les comités où la discussion fonctionne le mieux sont ceux pour lesquels les dossiers vus en une séance n'excèdent pas le nombre de 6,
- le président a une réelle volonté que tous les membres du comité participent à la discussion, veille à ce que chacun puisse s'exprimer et à ce que les membres scientifiques n'utilisent pas un "jargon" trop technique mais expliquent, par des mots simples, les tenants et les aboutissants du protocole de recherche.

Le problème de la charge de travail est retrouvé aussi en Europe, notamment en Angleterre, où plusieurs études ont montré les difficultés de fonctionnement, liées à la charge de travail qui entraînent des approbations de protocoles sans discussion, c'est-à-dire :

- soit par le président seul, dans des pourcentages allant de 12 à 13% des cas,
- soit en comité restreint, dans 36% des cas,
- soit voire par un simple échange postal avec les rapporteurs<sup>124-125</sup>.

Ce phénomène est le même aux Etats-Unis, avec un nombre étudié de protocoles en séance trop important, un jugement trop rapide sur les dossiers, un nombre insuffisant d'expertises et une formation insuffisante des investigateurs et des membres<sup>84</sup>.

Les membres des CCPPRB sont, d'ailleurs, tout à fait conscients de ce problème. Lors des entretiens, ils mentionnent le peu de temps consacré à chaque dossier et les présidents mentionnent leurs difficultés à mener les débats.

Il apparaît, au travers de nos résultats, que la multidisciplinarité n'est pas une notion évidente s'imposant d'emblée dans les comités. Notre travail soulève la difficulté de communiquer au travers de langages différents tenant aux disciplines et aux valeurs différentes des membres<sup>126</sup>.

Cette question de la multidisciplinarité demanderait un approfondissement théorique, comme le mentionne **Maurice AM de Watcher** dans un article d'un numéro du Journal International de Bioéthique intitulé " la bioéthique : un langage pour mieux se comprendre ? ". Il énonce plusieurs formes d'interdisciplinarité<sup>127</sup>.

Une première forme, réductionniste, définit l'interdisciplinarité comme une juxtaposition de compétences et de points de vue particuliers, en procédant comme si le langage était un langage universel et comme si le discours consécutif de disciplines produisait l'approche globale que vise l'interdisciplinarité.

Une deuxième regarderait l'addition des éléments idéologiques pluriels.

Une troisième favoriserait, au-delà de la particularité de chaque discipline, l'élaboration d'un nouveau champ de recherche qui potentialiserait ces différences et les placerait en interaction les unes par rapports aux autres.

**Maurice AM de Watcher** propose un modèle théorique de la bioéthique interdisciplinaire idéale en cinq étapes<sup>127</sup> :

- *«1. toutes les disciplines s'abstiennent temporairement d'aborder le sujet avec les seuls instruments de leur discipline,*
- *2. ensemble, on essaie de formuler une question complète, c'est-à-dire sous tous les angles et dans toute sa complexité ;*
- *3. on traduit la question totale en termes spécifiques de chaque discipline et « retraduite » en termes du questionnement commun,*
- *4. en retour, la réponse mono disciplinaire de chaque discipline est « re-traduite » en termes du questionnement commun ;*
- *5. enfin, la réponse totale, intégrant toutes les réponses données, est formulée».*

Cette recherche demanderait des moyens et une réflexion commune des comités pour déterminer les modes d'interdisciplinarité dans laquelle ils évoluent. En effet, les comités, au travers de leurs discussions en séance, élaborent une éthique de la recherche mais malheureusement, elle n'est pas transmise à l'extérieur du comité : un procès verbal est établi à chaque séance mais il ne transcrit pas toutes les interrogations en séance.

Enfin, les membres sont nombreux à demander l'augmentation des non-médecins au sein du CCPPRB. Comme nous allons le voir, la loi du 9 août 2004 a répondu à cette demande en sollicitant les associations de malades et les usagers du système de santé<sup>57</sup>.

### III.4. L'augmentation des non-médecins dans les Comités avec la loi du 9 août 2004: l'entrée des associations de malades et le risque de conflits d'intérêts

#### III.4.1. Les associations de malades : des membres de la société civile actifs en politique

La pression des associations de malades s'exerce de plus en plus dans la construction des textes législatifs. Témoin de cette mouvance revendicatrice, l'obligation pour les chercheurs de rendre les résultats globaux à la fin de la recherche, comme l'a énoncé la loi du 4 mars 2002<sup>128</sup>.

Cette pression s'est accentuée lors de la construction de la loi du 9 août 2004<sup>57</sup>.

En témoigne la position de Madame **Billard** dans les débats à l'Assemblée Nationale: « *En dépit d'une volonté des dispositifs existants, les associations de malades, notamment du sida, estiment que toutes les garanties de protection des personnes, de transparence et d'éthique ne sont pas totalement réunies, tant en matière d'information sur les notices qu'en ce qui concerne la non prise en compte de l'accès compassionnel aux essais thérapeutiques pour les malades en échec thérapeutique. C'est pourquoi nous jugeons ce texte un peu frileux face aux lobbies des industries pharmaceutiques qui organisent les essais thérapeutiques*<sup>60</sup> ».

Ainsi, les dispositions concernant les associations de malades ont été ajoutées spécifiquement dans le droit français et ne résultent pas directement de la transposition de la directive européenne.

Deux volets les concernent principalement :

- une base de données nationales sera créée permettant aux malades de connaître les protocoles de recherche en cours en France. Ainsi, l'article **L. 1121-15** mentionne « *A la demande des associations de malades et d'usagers du système de santé, l'autorité compétente fournit les éléments pertinents du protocole figurant sur la base de données nationales, après en avoir préalablement informé le promoteur qui peut s'y opposer pour des motifs légitimes*<sup>57</sup> » ;
- par ailleurs, les associations de malades accèdent dorénavant aux organes de régulation de la recherche en pouvant siéger dans les comités (**Art. L.1123-2**) : « *les comités comportent, en leur sein, des représentants d'associations de malades ou d'usagers du système de santé agréés*<sup>57</sup> ». M. **Préel**, lors des débats parlementaires, rappelle que « *la participation des associations de malades et anciens malades au travail d'évaluation des comités consultatifs de protection des personnes dans la*

*recherche médicale, était possible, mais n'était pas mentionnée explicitement dans la loi Huriet de 1988. Elle a été jusqu'à présent inexistante. Pourtant, l'évaluation d'un produit de recherche, notamment de sa dimension éthique, ne peut être complète sans la perspective des premiers concernés : les patients. Par ailleurs, la loi sur le droit des malades du 4 mars 2002 a placé les patients au cœur du système de santé et a reconnu leur rôle primordial<sup>60</sup> ». M. **Mattéi** précise, lors des débats au Sénat, que « la loi du 4 mars 2002 reconnaît le rôle des associations de malades et d'usagers du système de santé. Dans le domaine de la recherche biomédicale, il est apparu justifié de permettre à ces associations d'intervenir aux étapes clefs d'une recherche biomédicale, car elles nourrissent, avec les promoteurs, un dialogue très constructif et très utile<sup>60</sup> ».*

Or les associations de malades ont une volonté très importante de faire avancer la recherche en fonction des domaines qui les intéressent. Leur arrivée dans les comités risque d'introduire un équivalent de promoteur. Et ce, d'autant plus que, comme nous allons le voir, la recherche publique est en difficulté et ne paraît pas disposer d'une force de pression équivalente.

#### III.4.2. Une réalité actuelle : la recherche publique est en difficulté au niveau national et international

Au niveau national, en 2001, le budget « recherche et développement » de la recherche publique en santé et sciences du vivant était de 2 674 M€ de dépenses intérieures et 335 M€ de dépenses extérieures, réparti entre<sup>129</sup> :

- les organismes publics de recherche (1 391 M€), dont les trois quarts pour l'INSERM et le CNRS,
- les universités et les hôpitaux universitaires dans la santé (896 M€), avec 154 M€ en plus des dépenses de recherche clinique réalisées dans les centres hospitalo-universitaires et les centres de lutte contre le cancer, financées par les projets hospitaliers de recherche clinique, par des partenaires, notamment industriels, et par le budget global des hôpitaux,
- la contribution du secteur associatif (353 M€), des instituts de recherche inscrite au Budget civil de recherche (Pasteur, Curie, etc.) et des grandes associations caritatives dans le domaine de la recherche en santé (118 M€),

- les financements inscrits au budget du Ministère en charge de la recherche (allocations de recherche, crédits incitatifs) : 235 M€.

**Ainsi, en 2001, 5 322 M€ avait été investis en recherche dans la santé, soit par la recherche publique, soit par la recherche privée<sup>129</sup>.**

Des rapports ont été émis récemment concernant les difficultés de la recherche publique en France et un mouvement de grève important, au cours de l'hiver 2004, a témoigné des difficultés ressenties par ses acteurs.

M. **Christian Cabal** déposait le 23 juillet 2004 à l'Assemblée Nationale un rapport d'information sur l'exécution des crédits de la recherche, expliquant les difficultés des laboratoires publics: les Etablissements Publics à caractère scientifique et technologique (les EPST dont, par exemple, le CNRS, l'INSERM, l'INRA) ont bénéficié d'une progression sans régulation de leurs moyens de fonctionnement de 26,5% de 1998 à 2001 avec, en 1999, en plus le reversement d'une partie de la croissance des crédits du Fonds National de la Science. Sur une période plus longue, de 1990 à 2003, les crédits globaux en crédits de paiement ont progressé de 46,1%, surtout pour des dépenses de personnel (les crédits de soutien de base et d'équipement n'ayant augmenté que de 10,2%)<sup>130</sup>.

Parallèlement à cette croissance, les engagements de crédits ont augmenté à un rythme inférieur de mandatement, entraînant des reports de crédits maximum en 2001 (réserves passant de 232 M€ en 1997 à 675 M€ en 2001, avec un fonds de roulement brut de 816 M€ fin 2001)<sup>130</sup>.

Face à la conjoncture budgétaire difficile, le Ministère des Finances a jugé ces fonds de roulement excessifs, considérant que les crédits étaient demandés sur des dépenses estimées supérieures aux dépenses réelles. Ainsi, le rapport souligne qu'il existe au sein des laboratoires deux types de fonds de réserve : ceux qualifiés de "légitimes", car résultant d'une utilisation différée des crédits (le laboratoire attendant par exemple l'accord d'autres partenaires avant de commencer l'opération) et ceux qui ne correspondent plus à des projets mais qui sont conservés pour faire face à un éventuel changement de la dotation<sup>130</sup>.

Le Ministère des finances a alors pris des mesures destinées à faire diminuer les fonds de réserve "non légitimes", c'est-à-dire correspondant à des réserves dans les caisses des établissements, même en l'absence de dépenses prévues<sup>130</sup> :

- l'exécution du budget 2002 enregistre une annulation d'autorisations de programmes (108 M€) et de crédits de paiement (100 M€), un abattement de la loi de finances initiale et le gel des reports en fin d'année (322 M€). Les inspecteurs du Ministère des finances ont jugé, après enquête, que ces mesures avaient été efficaces car le fonds de roulement était fin 2003 retombé à un niveau juste supérieur à celui de 1997, sans nuire au fonctionnement des laboratoires,
- l'exécution du budget de 2003 mentionne trois annulations de crédits, soit 217 M€, en autorisations de programmes (9,2% des autorisations inscrites) et 159 M€ en crédits de paiement,
- une régulation a cherché à réduire, ou au moins stabiliser, les dépenses réelles des organismes avec des reports de 2002 importants de 327 millions d'euros de crédits de paiement, gelés en 2003 et reportés en 2004.

Mais, entre temps, le Ministère de la Recherche a incité les directeurs d'établissement à accélérer les dépenses en voyant l'importance des reports : la progression des dépenses a été de 14% pendant les années 2000-2002 mais de 40% pour les dépenses de fonctionnement.

Il y a donc eu un « effet de ciseau », comme l'écrit le rapport, avec des taux de couverture des autorisations de programme de 67% en 2002 et 79% en 2003 et avec peu de disponibilité face aux opérations engagées, puisque la majeure partie des crédits disponibles était destinée aux salaires<sup>130</sup>.

Ainsi, les EPST ont dû faire face à des problèmes de trésorerie : l'INRA avait en 2002-2003 une trésorerie qui correspondait à 30 jours de réserve seulement (alors qu'auparavant elle était de trois mois) et a réduit les autorisations de programme de 15,2 millions d'euros, le directeur du CNRS a réduit les autorisations de programme de 32 millions d'euros et l'INSERM a développé une politique d'excellence en classant les laboratoires en trois catégories, dont la deuxième voit sa dotation baisser et la troisième risque le déconventionnement<sup>130</sup>.

En 2004, le dégel de 2003 devrait, selon le cabinet du Ministère de la Recherche, assurer un fonctionnement normal, avec des dotations « rebasées » sur les prévisions des dépenses effectives<sup>130</sup>.

Le gouvernement a annoncé, suite aux grèves, le rétablissement des 550 postes titulaires et la création de mille emplois dans les universités<sup>130</sup>.

Par contre, le rapport prévoit des difficultés en 2005 pour les crédits de paiement. En effet, 2005 est une année transitoire de restructuration, puisqu'en 2006, il est prévu que les

laboratoires aient un régime de crédits de paiements seuls, sans autorisations de programmes. Par exemple, pour l'INRA, les crédits seraient pour 2005 de 110 millions d'euros hors taxes, liés aux autorisations de programmes engagés antérieurement, avec 64,83 millions d'euros inscrits en 2004<sup>130</sup>.

Au niveau international, l'Académie des Sciences émettait un rapport en avril 2004 notant que la situation de la recherche publique était alarmante. En effet, au vue des indicateurs classiques (nombre de chercheurs par personnes actives, nombre de publications, facteur d'impact ou taux de citation de ces publications, nombre de brevets déposés), la France régresse de façon régulière par rapport aux autres pays européens, qui perdent par ailleurs du terrain face aux Etats-Unis et au Japon<sup>131</sup>.

L'apport de l'Etat, sous la forme d'un budget recherche et développement, avait été fixé à 3% lors du Conseil de Barcelone. Il est stable par rapport au Produit Intérieur Brut (2% dans les années 1970, 2,2% en 2003). La France est en sixième position derrière la Suède (3,6%), la Finlande (3,4%), le Japon (2,98%), les Etats-Unis (2,8%) et l'Allemagne (2,53%).

Mais une partie de ce budget en France sert à des programmes finalisés pour la recherche spatiale, l'aéronotique, le nucléaire. Ainsi, la répartition attribuée à la recherche fondamentale et à la formation est de 16,3% avec une part salariale dans les laboratoires de 80%<sup>131</sup>.

L'Académie des Sciences prône une réforme de la recherche publique comportant, notamment, le rapprochement entre les universitaires et les chercheurs et une promotion plus rapide pour les chercheurs de qualité, afin de rendre attractive la profession<sup>131</sup>.

Dans le rapport adressé au Président de la République en avril 2003, le Comité National d'Evaluation de la Recherche demandait, lui aussi, une plus grande souplesse dans les frontières entre la recherche et l'industrie, avec un travail devant être multidisciplinaire. De plus, le choix des sujets de recherche devrait être mieux adapté aux sujets dont la société a besoin (les activités à risques par exemple). Il rappelait, par ailleurs, que le retard français par rapport aux Etats-Unis s'explique aussi par les deux guerres subies par la France<sup>132</sup>.

Ainsi, toutes ces données montrent que le climat de la recherche publique française n'est pas serein, avec un « budget prévu contesté pour la recherche », comme l'écrit le journal Le Monde du 24 septembre 2004<sup>133</sup>. Une loi de programmation et d'orientation de la recherche est prévue en fin d'année avec des Etats généraux de la recherche<sup>134</sup>.

Or, comme le soulignent plusieurs rapports, les chercheurs ont besoin dans l'élaboration de recherches, notamment fondamentales, d'une lisibilité à long terme sur plusieurs années permise, par exemple, par les contrats à durée indéterminée<sup>131-132</sup>.

#### *III.4.3. Une note positive: l'industrie du médicament : une industrie créative et dynamique*

Nous nous basons pour les chiffres sur un rapport effectué par les industries du médicament intitulé « Le médicament en France. Réalités économiques. Données 2003<sup>129</sup> ». L'analyse de ces chiffres nous paraît essentielle pour se rendre compte des enjeux économiques considérables qui pèsent sur les organes de régulation de la recherche que sont les CCPPRB.

Comme le souligne le graphique 1 en **annexe XIII**, la France est le premier pays producteur de médicaments en Europe, avec 220 centres de production. Les effectifs de recherche et de développement croissent régulièrement dans les entreprises du médicament, passant de 5090 en 1970 à 11 175 en 1990 et 19 115 en 2001, avec une croissance à chaque année<sup>129</sup>.

Certes, comme le précise le rapport, cette avancée est fragile, mais l'industrie du médicament constitue un secteur positif non négligeable de l'économie : le chiffre d'affaires en médicaments remboursables en ville s'est élevé à 16 milliards d'euros en 2003 (soit +6,1% par rapport en 2002). Ce chiffre d'affaires se répartissait de la façon suivante : 40,5% destinés à l'exportation, 44,7% de médicaments remboursables, 11,2% à l'hôpital, 3,6% de médicaments non remboursables<sup>129</sup>.

Par contre, les coûts de l'innovation thérapeutique ont augmenté, comme le rappelle Madame **Campion**, passant de 54 MUSD en 1976 à 312 MUSD en 1997<sup>134</sup>. Conséquence de cette innovation, les industries pharmaceutiques se sont regroupées : les 5 premiers groupes représentent 36% en chiffre d'affaires, les 10 premiers groupes 55,3% et les 20 premiers groupes 74,4%<sup>129</sup>.

Comme le montre le rapport, la croissance des industries pharmaceutiques comporte une certaine fragilité mais le marché est porteur. La consommation médicale et la consommation de médicaments tendent à progresser plus vite que le PIB, avec une consommation par personne et par an en euros qui augmente régulièrement, passant de 95 en 1980 à 258 en 1990 et 467 en 2002. Cette augmentation est liée au progrès thérapeutique des médicaments innovants, la progression des quantités consommées étant un facteur moins important. La part liée au taux de croissance naturelle des dépenses de santé est de 6 à 7% par an, due à la

croissance et au vieillissement de la population, à l'augmentation de la population habituée à consommer, au progrès technique et aux nouvelles pathologies<sup>129</sup>.

Comme le montre le tableau 2 en annexe XIII, la majeure partie des dépenses de santé provient de personnes ayant des pathologies lourdes. Les médicaments remboursés à 100% correspondent à 53,3% des dépenses des médicaments prises en charge par l'Assurance Maladie ; ceux remboursés à 65%, 40,3%. Or cette part va nécessairement augmenter avec le vieillissement de la population, puisqu'en 2004 les moins de 20 ans représentent 25,3%, les personnes de 20 à 64 ans 58,5% et les plus de 65 ans 16,2%<sup>129</sup>.

Le marché du médicament se concentre sur quelques produits : en valeur, les 20 premiers médicaments représentent 18,5% du marché officinal (données 2003) et 38% du marché hospitalier (données 2002), les 500 premiers médicaments 79,4% pour le marché officinal et 95,4% pour le marché hospitalier<sup>129</sup>.

Les répartitions des médicaments par classes thérapeutiques sont exposées dans le tableau 3 en annexe XIII : en % du chiffre d'affaire, l'appareil cardio-vasculaire arrive en tête avec 23,7% précédant le système nerveux central (16,3%)<sup>129</sup>.

Dans les ventes en officine, 35,3% des médicaments ont des présentations datant de 10 ans et plus, 29,3% de 5 à 10 ans, 25,7% de 2 à 5 ans et 9,6% de moins de 2 ans<sup>129</sup>.

Au niveau mondial, en 2003, et en pourcentage de la demande mondiale de médicaments, les anti-cholestérolémiants occupaient 6%, les anti-ulcéreux 5%, les antidépresseurs 4%, les AINS 3%, les anti-psychotiques 3%<sup>129</sup>.

On comprend par ces chiffres que les industries pharmaceutiques ont des domaines de recherche privilégiés, adaptés aux secteurs dans lesquels les prescriptions vont être nombreuses.

Comme le montre le tableau 4 en annexe XIII qui indique la " Répartition des dépenses en Recherche et Développement des Entreprises du Médicament en France en 2002 ", la part des dépenses en recherche et développement consacrées à la recherche fondamentale est faible (3,9%)<sup>129</sup>. De plus, comme le souligne Madame **Campion**<sup>135</sup> et le tableau 5 en annexe XIII, les industries du médicament sont une industrie autofinancée avec un apport de l'Etat faible<sup>129</sup>.

Des programmes de développement originaux sont conduits dans certains domaines « peu porteurs », tels que les maladies neuromusculaires. Il en est ainsi du Téléthon depuis 1987, avec l'Association Française contre les Myopathies (AFM). Ce programme est assorti d'une volonté de traçabilité pour le public, notamment par Internet, où l'on peut connaître l'utilisation des fonds recueillis (l'activité 2003 représente 92,9 millions d'euros), les différentes recherches dont l'association est promoteur, avec les types, les lieux et les noms des investigateurs<sup>136</sup>.

Ainsi, ces différences de dynamique dans les secteurs d'activité rendent nécessaires le rapprochement entre les secteurs public et privé, sur le modèle américain, décrit par Madame **Campion**<sup>135</sup>. Aux Etats-Unis, qui représentent le principal marché du médicament dans le monde (49%), le milieu académique et institutionnel est considéré comme partie intégrante des politiques industrielles et sanitaires. L'industrie pharmaceutique reconnaît pleinement le rôle des instituts de recherche, favorisant la dissémination des résultats à travers les publications<sup>135</sup>.

#### III.4.4. Le risque de réduire l'espace de la discussion: l'introduction de personnes ayant une vision productiviste de la recherche au sein des comités.

Notre étude montre que les comités sont composés majoritairement de membres scientifiques qui dominent les débats. De plus, la majeure partie d'entre eux travaille au sein de l'hôpital, c'est-à-dire dans la recherche publique.

En effet, comme le rappelle Madame **Imbault-Huard**, l'hôpital était auparavant un lieu de soins pour les indigents. En 1945, avec le régime de la Sécurité Sociale, il s'ouvre à la population entière. Puis il devient, aidé par les fonds de l'Etat, le seul lieu possible de concentrations des investissements technologiques. En 1958, avec l'ordonnance n°58-1373 du 30 décembre, les centres hospitalo-universitaires sont créés, générant la fusion entre l'hôpital et la ville, avec des postes alliant la clinique et la formation universitaire. Les CCPPRB sont situés dans les directions régionales des affaires sanitaires et sociales ou dans une direction départementale des affaires sanitaires et sociales<sup>38</sup> et, en pratique, après convention, ils siègent au sein des Centres Hospitalo-Universitaires<sup>137</sup>.

Ainsi, comme le souligne notre étude, les comités, à l'heure actuelle, sont une instance où l'espace de discussion existe mais il est dominé par les membres du groupe 1, notamment par les médecins hospitalo-universitaires sans que les autres membres s'opposent à cette situation.

Cette donnée est essentielle car les comités doivent être un lieu de compétence démocratique face à la recherche et à son financement. Il ne faudrait pas que les comités deviennent des lieux d'affrontements entre la recherche publique d'un côté, représentée par les membres du groupe 1, et les membres des associations, actifs dans certains domaines de la recherche. Partageant cette préoccupation, la loi du 9 août 2004 demande que les membres adressent au représentant de l'Etat dans la région, à l'occasion de leur nomination, une déclaration mentionnant leurs liens directs ou indirects avec les promoteurs et les investigateurs de recherche. Celle-ci doit être rendue publique et doit être réactualisée (**Art.L1123-3**)<sup>57</sup>.

La présence d'associations de malades au sein des comités permettra-t-elle une meilleure protection des personnes ? La volonté d'établir un retour d'informations aux participants des recherches biomédicales et la création d'une base de données permettant la tenue d'un répertoire national de la recherche participent de façon positive à une plus grande clarté et à une plus grande traçabilité. Cela pourrait même conduire à augmenter le niveau d'exigences des procédures chez les promoteurs, les investigateurs et dans les comités. Il nous semble cependant important de préserver l'essence même des comités telle que le soulignent aussi de nombreuses publications internationales. Les comités ont besoin de rendre leurs délibérations dans un espace situé hors de toute influence et de toute dépendance institutionnelle, financière et sociale<sup>138-141</sup>.

Ceci nous amène à réfléchir sur le type de régulation de la recherche effectué par les CCPPRB.

#### **IV. Réflexions sur le type de régulation de la recherche effectuée par les CCPPRB et sur son évolution prévue par la loi du 9 août 2004**

##### **IV.1 Peu d'avis défavorables : la régulation des CCPPRB au niveau de la recherche s'effectue non pas dans un rôle de sanction mais dans un rôle éducatif vis à vis des investigateurs**

La volonté de promouvoir la recherche biomédicale telle qu'elle est prévue par la loi du 9 août 2004<sup>57</sup> existe déjà, puisque les CCPPRB délivrent peu d'avis défavorables. 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. 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.

L'existence des CCPPRB a certainement conduit à une amélioration de la qualité des protocoles de recherche, comme le soulignait le Sénateur **Huriet** dans son rapport<sup>50</sup> et comme le montrent les nombreuses remarques des rapporteurs, soulignant la qualité des protocoles.

Cette rareté des avis défavorables se retrouve aussi dans d'autres pays européens, tels que l'Espagne<sup>142</sup> et l'Angleterre<sup>143-144</sup>, avec des fréquences de 5 à 6 % .

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 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.

Les investigateurs perçoivent par contre négativement cette diversité: en France : ils se plaignent de l'alourdissement administratif occasionné par la loi<sup>145</sup>. En Angleterre, la variabilité est un véritable problème, car les études multicentriques doivent s'accompagner de l'approbation des comités locaux de chaque centre participant. Une diversité dans les

processus décisionnels entraîne donc une complexification dans la soumission des protocoles. Les investigateurs anglais mentionnent des différences dans les délais des avis donnés<sup>143,146</sup>, dans le mode d'avis délivré et dans le type de questions posées<sup>147-148</sup>. Pour une étude épidémiologique multicentrique concernant 162 comités locaux, les investigateurs rapportent ainsi que 17 comités ont classé cette recherche hors du champ de leur compétence ; 132 avaient un modèle de dépôt de 18 pages : ainsi, le temps estimé pour préparer les soumissions aux comités a été, en dehors des appels téléphoniques, de 8 jours à temps plein, avec un coût total de 4606 £<sup>149</sup>.

#### **IV.2. A travers l'analyse des critères scientifiques, le rôle de l'expertise au sein des comités et la vision qu'en donne la loi du 9 août 2004**

L'évaluation des critères scientifiques des protocoles a été voulue par la directive européenne et est renforcée dans la loi du 9 août 2004, comme le rappelle le CCNE<sup>73</sup> : le comité devra se prononcer sur la pertinence générale du projet, mais aussi sur le bien fondé des conclusions du protocole.

Au travers de cette demande, se pose le problème de l'expertise en méthodologie des comités. Comme le soulignent nos résultats, les comités abordent fréquemment la méthodologie de l'étude mais, dans la majeure partie des centres, l'appréciation reste axée sur la pertinence générale (par exemple, les rapporteurs soulignent le choix adapté de l'outil méthodologique à la problématique). Seuls 5 centres tiennent compte du détail de la méthode statistique pour émettre leur avis. D'ailleurs, ces 5 centres, dans une vision scientifique de reproductibilité de leurs avis, ont construit des grilles pour les rapporteurs, permettant d'effectuer un travail exhaustif. A contrario, un comité affirme que son rôle n'est pas de juger de la pertinence de la méthodologie d'un essai.

Les rapporteurs, dans notre étude se montrent dans l'ensemble satisfaits des pré-requis fournis par l'investigateur et de la méthodologie proposée.

Le CCNE parle de l'expertise scientifique qu'aura maintenant à donner les comités. Il s'agit alors de se demander si les comités ne devraient pas tous comporter, au moins une personne qualifiée en matière de méthodologie, ce qui n'est pas le cas actuellement<sup>73</sup>.

Ce débat n'est pas récent et était déjà posé en 1992 dans un article écrit par un CCPPRB qui mentionnait la nécessité d'analyser la méthode statistique des protocoles<sup>150</sup>.

En 1998, dans l'ouvrage intitulé " éthique de la recherche et éthique clinique ", **D. Berdeu** constatait l'existence de deux conceptions concernant le rôle des comités<sup>151</sup> :

- certains étaient partisans de juger non seulement la qualité éthique, mais aussi la qualité scientifique, partant du postulat qu'un protocole qui n'est pas scientifiquement correct n'est pas éthique, puisqu'on peut faire courir des risques au malade sans aucun intérêt pour la collectivité. Ils souhaitaient donc des méthodologistes au sein des comités,
- pour d'autres, le rôle des comités devait se borner aux préoccupations de protection des personnes, en s'assurant que les sujets ont reçu une information honnête, compréhensible, la plus complète possible, avant de donner leur consentement.

Ce débat a lieu aussi aux Etats-Unis où une enquête auprès des comités non institutionnels analysant les protocoles de recherche a montré que 83% pensent que l'évaluation scientifique est une de leur mission<sup>152</sup>.

Il est à noter que dans ces concepts méthodologiques, il ne faudrait pas occulter l'existence de valeurs implicites et explicites dans les positions éthiques de chacun des membres<sup>153</sup>.

Cette préoccupation est essentielle car on sait que la qualité scientifique du protocole est un atout majeur pour son devenir. De cette qualité, vont dépendre des résultats fiables et donc la conclusion d'une avancée ou non des connaissances et leur diffusion par les revues auprès des autres membres de la communauté scientifique. De nombreuses publications soulignent les défauts méthodologiques des protocoles de recherche dans leur conception, avec un manque de rigueur, à la fois dans les recherches quantitatives et qualitatives<sup>154</sup>.

De ces problèmes méthodologiques vont naître des difficultés à la mise en œuvre des protocoles. **Wise** considère le devenir de 100 recherches multicentriques de médecine générale soumises entre 1984 et 1989<sup>155</sup> :

- 82 ont eu un avis favorable,
- 8 n'ont pas démarré,
- et seules 19 ont été publiées 6 ans après l'avis favorable.

Les problèmes rencontrés ont été :

- 39% ont eu un arrêt brutal par l'investigateur,
- 37% ont eu des soucis dans le recrutement des patients, ne leur permettant pas d'atteindre le nombre nécessaire pour conclure,
- 23% des personnes incluses ont quitté l'étude, rendant l'analyse statistique des résultats impossible.

Ainsi, se pose le problème de l'expertise au sein des comités, avec l'introduction d'un expert méthodologiste dans leurs membres<sup>156</sup>.

La directive européenne<sup>53</sup> et le rapport de l'Académie de Médecine<sup>79</sup> ne reprennent pas ce rôle d'expert en méthodologie : ils percevaient le rôle de l'expertise comme dépendant de la spécialisation en médecine. Ainsi l'Académie, tout en soulignant la valeur essentielle de la composition pluraliste du comité, dont dépend la crédibilité des avis, mentionnait que les protocoles concernaient de multiples disciplines dont toutes ne pouvaient être représentées au sein du comité<sup>79</sup>. La solution envisagée, au-delà de l'appel à un expert extérieur, était de créer des comités techniquement compétents dans une spécialité, à côté des actuels comités appelés « généralistes »<sup>79</sup>. La directive européenne évoquait, pareillement, la nécessité d'une expertise en pédiatrie avec, à l'époque de l'étude, la possibilité évoquée d'un pédiatre au sein des CCPPRB (seuls deux en disposaient lors de notre étude)<sup>53</sup>.

Dans la transposition de la directive européenne, la voie choisie est le maintien d'un comité à compétence générale, très clairement exprimé lors des débats à l'Assemblée Nationale où M. **Pierre-Louis Fagniez** précise que « ...les comités doivent rester des organismes dont la mission est d'apprécier les conditions de respect des droits des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale. Ils n'ont donc pas besoin d'être spécialisés. Des comités spécialisés à compétence nationale conduiraient à la mise en place de gouvernements de spécialistes d'une même discipline »<sup>60</sup>. M. **Claude Evin** précise : « il est hors de question d'ignorer que des recherches nécessitent une expertise. Il importe donc que les comités s'entourent d'experts, ce qui est prévu ». « Si les membres des comités doivent pouvoir être éclairés par l'avis d'experts, éventuellement extérieurs, c'est la fonction de protection des personnes qui doit inspirer leur composition et leurs délibérations »<sup>60</sup>.

### **IV.3. L'ambiguïté structurelle entre les comités de protection des personnes (CPP) et l'Agence de la Biomédecine**

L'Agence de la biomédecine, définie par la loi de bioéthique du 6 août 2004, aurait recours à des comités de spécialistes, alors que, nous venons de le voir, la loi de santé publique s'inspire de comités de protection généralistes<sup>114</sup>.

Ceci détermine un niveau de complexité supplémentaire dans la compréhension des organes de la régulation de la recherche sur l'être humain, dans une vision nationale cohérente.

En effet, la loi du 6 août 2004 mentionne le rôle des comités de protection des personnes (CPP) quand il s'agit de donner un accord pour l'utilisation d'éléments et de produits du corps humain à une fin médicale ou scientifique autre que celle pour laquelle ils ont été collectés ou prélevés, lorsque la personne est un mineur ou un majeur sous tutelle (**Art. 1211-2**)<sup>114</sup>. Mais elle crée dans le même temps une Agence de la biomédecine, établissement public administratif de l'Etat, placé sous la tutelle du Ministre chargé de la santé. Cette Agence a pour compétence la promotion de la qualité et de la sécurité sanitaire, ainsi que de la recherche médicale et scientifique pour les domaines de la greffe, de la reproduction, de l'embryologie et de la génétique humaine (**Art. L. 1418-1**)<sup>114</sup>.

Les débats à l'Assemblée Nationale concernant la loi du 9 août 2004 permettent de comprendre que cette dichotomie est liée à un choix politique<sup>60</sup>.

M. **Jean-François Mattéi** notait d'ailleurs, dans les débats à l'Assemblée Nationale, son étonnement dans la différence de volonté politique exprimée lors des discussions des deux projets de loi<sup>60</sup>:

- pour la loi du 9 août 2004 de santé publique, il y a une volonté de créer des comités de protection des personnes de type « généralistes » pouvant s'entourer d'experts, s'ils le désirent,
- et pour la loi de bioéthique du 6 août 2004, il y a une volonté de créer des comités hyper-spécialisés, par exemple pour l'onco-pédiatrie ou la xéno transplantation.

Cette divergence de sens en termes de précision et de structures risque de morceler, au sein de plusieurs instances, des débats, déjà complexes, sur la recherche biomédicale.

On peut se demander si l'on n'assisterait pas à une différenciation entre la recherche médicamenteuse et les autres recherches, remettant en cause une vision globale de la recherche et sa régulation.

Les divergences nous semblent dues à la différence de l'élaboration de ces deux lois.

La première tente de concilier le statut et la possible " marchandisation " des éléments et produits du corps humain " bénéficiant " des nouvelles technologies<sup>118</sup>. La seconde s'inscrit dans la problématique induite par la directive européenne sur les essais cliniques, dont le but est d'accroître la connaissance scientifique<sup>57</sup>.

Il n'est pas étonnant que ces deux lois aient une représentation différente de la personne humaine et des recherches qui s'y appliquent, donc du rôle des comités qui les régulent. Il n'est qu'à se référer au débat concernant la directive concernant la protection juridique des inventions biotechnologiques et à la question sur la " brevetabilité " du vivant, renvoyant à la question de l'indisponibilité du corps humain<sup>157</sup>. Le débat a été résumé par **Noëlle Lenoir** à propos de l'application des nouvelles biotechnologies en médecine<sup>158</sup>.

#### **IV.4. Paradoxalement, la transposition de la directive européenne renforce la charge de travail des comités de protection des personnes**

La transposition de la directive européenne conduit à des niveaux d'exigence accrue pour les comités, sur plusieurs points<sup>57</sup> :

- au niveau du travail sur les protocoles de recherche : la nécessité d'évaluer le rapport bénéfice/risque, une gestion du fichier national en décidant de l'inscription des participants à un protocole de recherche si les risques sont élevés (**Art. L.1121-16**), une analyse des procédures de délivrance de l'information et de recueil du consentement et des moyens de recrutement des participants (**Art.L.1123-7**), une analyse du bien-fondé des conclusions du protocole (**Art. L.1123-7**)

au niveau de leur responsabilité: leur avis devient obligatoire et non plus facultatif (Art. L1121-4) ; l'avis défavorable peut-être contesté car le promoteur pourra

soumettre le protocole à un autre comité après avis du Ministère (**Art.L1123-6**) ; la responsabilité de l'Etat est engagée en cas de faute de leur part (**Art. L1123-7**)

- enfin, ils vont être évalués selon des modalités prévues par décret en Conseil d'Etat et selon l'ANAES (**Art. L1123-14**).

Ces niveaux d'exigence accrus posent la question des moyens, comme l'évoque aussi le CCNE<sup>73</sup>. Nous sommes en attente des modalités qui fixeront par voie réglementaire, en Conseil d'Etat, l'agrément, le financement, le fonctionnement et la nomination des membres. Il s'agit de se déterminer sur la professionnalisation ou non du comité.

Un champ de compétence, en aval de l'accord du protocole, est mentionné par la loi du 9 août 2004<sup>57</sup>.

Le comité doit s'assurer de la bonne information des participants aux recherches concernant les effets indésirables (dont le type sera précisé dans les décrets du Conseil d'Etat) et du maintien de leur consentement (**Art. L1123-10**). Or, le champ d'application de la régulation de la recherche se situe en amont du protocole, les comités de protection des personnes n'ayant pas la possibilité d'aller sur place pour constater l'application des recherches. Le promoteur reste la personne clef dans l'évaluation de l'éthique de l'investigateur : l'intervention d'un comité de surveillance indépendant est laissée à sa libre appréciation (**Art. L.1123-7**)<sup>57</sup>.

On rejoint là la considération des moyens des comités, notamment en secrétariat, car notre étude sur les avis non favorables a montré que la traçabilité d'archivage au niveau des comités n'était pas comparable et qu'ils avaient, déjà, des difficultés pour assurer les missions actuelles.

De plus, il y a un paradoxe à demander un contrôle a posteriori de l'information des participants sur les effets indésirables.

Aux Etats-Unis où de telles procédures ont été mises en place, des inspections ont montré que les comités n'étaient pas vraiment informés des modifications apportées aux protocoles et des effets indésirables survenus<sup>159</sup>. Des publications attirent l'attention des tutelles concernant la charge de travail imposé par ce signalement. Elle est tellement importante que les IRB mettent au point des procédures d'alerte, selon leur gravité. Les effets indésirables sont revus, soit par le bureau ou le président en comité réduit, soit en comité en séance plénière s'il y a besoin

d'une protection immédiate (toutefois le temps administratif de recherches des dossiers initiaux est important: pour 50 effets indésirables il est estimé de l'ordre de 12 heures<sup>160</sup>. Un autre IRB demande que l'investigateur ne signale que les effets indésirables graves et inattendus<sup>161</sup>.

#### **IV.5. Le danger de la bureaucratie comme régulateur de la recherche**

Il nous apparaît essentiel que soient organisées des séances de discussion avec les comités avant la parution des décrets d'application en Conseil d'Etat, pour estimer leurs besoins et, ensuite, pour faciliter l'application de la loi du 9 août 2004.

Il s'agirait d'éviter le même phénomène de mécontentement que celui qui s'est produit en Angleterre, où a été décidée, en 2004, l'introduction d'un nouveau bureau central d'application pour les comités d'éthique de la recherche. Cette décision a été si mal perçue par les investigateurs que le numéro de juillet 2004 du British Medical Journal a été consacré dans son intégralité à la "bureaucratie" déclenchée par cette mesure. Le journal s'est fait l'écho du mécontentement de plusieurs investigateurs :

- **Wald** rapporte qu'il a soumis une étude classique de comparaison de deux antihypertenseurs ne posant pas de problèmes éthiques majeurs, selon lui : le temps consacré au nouveau formulaire est de 2 semaines avec une telle difficulté qu'il met à la disposition de ses collègues un guide téléphonique et les adresses électroniques indispensables<sup>162</sup>,
- **Jones** mentionne la suspension brutale d'une recherche en sciences humaines et sociales à laquelle il avait ajouté un entretien semi-directif banal et non invasif pour l'équipe<sup>163</sup>. Le journal donne un droit de réponse du directeur de recherche qui explique dans un article les motifs de la suspension<sup>164</sup>,
- d'autres investigateurs (Meredith et Jenrozevic) se montrent plus modérés, mais demandent des formations pour aider les investigateurs à appliquer cette nouvelle disposition<sup>154, 165</sup>.

#### **IV-6. La nécessité d'une formation**

Toutes ces évolutions nécessitent de mettre en place des lignes budgétaires conformes à la volonté de régulation du législateur dans le cadre de la recherche biomédicale. Or, actuellement, et comme le précisent le rapport **Huriet**<sup>50</sup> et le CCNE<sup>73</sup>, le budget n'est pas conçu sur cette base.

Cette urgence à organiser une formation apparaît d'autant plus nécessaire en raison des modifications en profondeur apportées à la loi.

On constate toute l'importance de la formation aux Etats-Unis lorsqu'on voit la véritable prise de conscience des tutelles, suite aux des décès évoqués précédemment. La volonté politique de réforme s'est traduite<sup>84</sup> :

- par une augmentation de 33% entre 2001 et 2003 du budget des Instituts Nationaux de la Santé (NIH),
- par des formations pour les membres des IRB et les investigateurs,
- par l'exigence d'un quorum de membres à chaque séance, avec une augmentation de 25% des membres non scientifiques et non affiliés à l'institution, pour diminuer les conflits d'intérêt.

## CONCLUSION

Dix ans après la loi **Huriet-Sérusclat**, le Projet Hospitalier de Recherche Clinique 98-115, dont cette thèse constitue l'aboutissement, avait pour objectif d'analyser le fondement des avis rendus par les comités de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB).

Effectués en 2001, les données sont présentées à un moment où surviennent des changements fondamentaux de la loi **Huriet-Sérusclat**, avec le vote de la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique.

Pour atteindre l'objectif du PHRC 98-115, nous avons effectué une analyse multicentrique prospective et rétrospective, incluant 19 CCPPRB.

L'analyse prospective comportait :

- des entretiens semi-directifs avec trois membres représentatifs de chacun des comités (le président, un membre des groupes scientifiques et un membre des groupes non scientifiques),
- un travail d'analyse des rapports des protocoles de recherche,
- une observation en séance, sur deux séances consécutives espacées d'un mois permettant l'étude d'un dossier, depuis sa présentation jusqu'à l'avis final du comité.

La partie rétrospective consistait en une analyse des avis non favorables, de la date de création du CCPPRB à la date de visite de l'observateur (soit une période médiane d'observation de 10 ans). Ils comprennent les avis défavorables d'emblée ou après amendements, les protocoles perdus de vue, (c'est-à-dire sans nouvelles un an après le dépôt initial) et les protocoles considérés hors du champ de la loi **Huriet-Sérusclat**.

Cette méthodologie nous a permis de confronter les bases théoriques du corpus de connaissance, utilisé par les membres des CCPPRB pour effectuer le travail, de l'analyse des dossiers à leur application pratique dans l'établissement leurs avis.

Les résultats nous conduisent à déterminer plusieurs aspects de la régulation de la recherche effectuée par ces 19 CCPPRB.

Les comités se sont positionnés comme une aide aux chercheurs. Cette régulation est plutôt permissive, comme en témoigne le peu d'avis défavorables dans l'ensemble des centres. Or, les enjeux sur l'avenir des recherches n'étaient pas majeurs, puisque l'avis délivré par le CCPPRB était facultatif dans la loi **Huriet-Sérusclat** et devait être confirmé, soit par le Ministère de la santé, soit par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé dans les deux mois.

Les CCPPRB ont, de plus, un rôle éducatif important auprès des investigateurs et des promoteurs :

- d'abord de conseil en amont, comme l'avait souligné le rapport du sénateur **Huriet**, pour déterminer si le protocole entre ou non dans le champ de la loi **Huriet-Sérusclat**,
- puis, en séance, avec une discussion, soit directe avec les investigateurs, soit lors d'échanges de courriers, concernant les remarques effectuées. En effet, la majorité des avis donnés sont des avis « sous réserve de modifications ».

Ce rôle d'aide à la recherche se constate aussi par le fait que les comités valident les modifications demandées, non pas en séance plénière, mais par les rapporteurs des dossiers, missionnés dans ce but par les comités; cette procédure permet de réduire le délai de délivrance des avis favorables à l'investigateur et au promoteur.

Ces échanges avec les investigateurs ont probablement permis d'améliorer la qualité des protocoles de recherche, comme le mentionne le rapport sénateur **Huriet**, depuis la publication de la loi **Huriet-Sérusclat**. Cette qualité des dossiers s'exprime dans nos résultats, par la prédominance des remarques positives dans les rapports.

Notre travail s'est attaché à analyser les critères employés dans la détermination des avis.

Il montre que les rapporteurs émettent plus de remarques concernant l'évaluation de la partie scientifique du protocole que de sa partie éthique.

Ceci pose la question de l'expertise scientifique au sein des comités, notamment au niveau de la méthodologie statistique, qui n'est pas abordée par tous les comités.

Allant dans le sens de cette discussion, les avis défavorables sont pris en majorité en raison de critères scientifiques, notamment de méthodologie, puis en seconde fréquence, de pré-requis.

Les remarques effectuées en séance conduisant au changement du protocole concernent elles, plus fréquemment, les critères éthiques, avec une part égale entre l'évaluation de la nature de la lettre d'information et de consentement et celle du rapport bénéfice/risque.

Ainsi, la protection des personnes s'effectue au travers du travail du rapporteur, qui est majoritairement orienté vers la validation des remarques scientifiques, puis au travers du travail en séance, avec des remarques essentiellement de nature éthique, visant à modifier le protocole. Cette donnée est importante, et absente de la littérature anglo-saxonne parue après les décès de participants à des recherches biomédicales. Celles-ci critiquaient violemment le travail des IRB, les incriminant de passer trop de temps sur l'étude de la lettre d'information et de consentement au détriment des autres critères.

Notre étude a aussi montré plusieurs difficultés de fonctionnement des CCPPRB :

1. dans l'obtention de l'effectif voulu par la loi au sein des comités:

Cette carence est liée d'une part à une absence de nominations par les tutelles et d'autre part à la lassitude, au cours des années, entraînée par une activité essentiellement bénévole. Elle est d'autant plus renforcée par l'absence de clarté de la dénomination et de la qualification des membres des groupes de la catégorie 5.

En effet, l'option choisie en France est celle d'un enseignement de l'éthique s'adressant à des professionnels d'autres disciplines, ce qui rend le choix des personnes dans cette catégorie moins lisible que dans le monde anglo-saxon, où existent des éthiciens.

2. dans l'acquisition de connaissances dans le domaine de la recherche biomédicale:

Les membres non scientifiques ont moins de connaissances dans la recherche biomédicale, comme le soulignent les entretiens (ce qui est lié d'une part à une dissociation entre le domaine de la recherche biomédicale abordé au comité et celui de leur activité professionnelle et d'autre part à un moindre recours à des démarches personnelles de formation). Ils sont, de plus, moins impliqués dans les CCPPRB, notamment dans l'attribution des rapports. Or ceux-ci permettraient leur valorisation et affirmeraient pour eux la légitimité de s'exprimer sur l'ensemble du protocole de recherche et non pas, comme dans un des centres, uniquement sur les lettres d'information et de consentement.

### 3. dans la mise en place de la multidisciplinarité:

Alors que la loi **Huriet-Sérusclat** part du postulat qu'une assemblée composée de membres de professions différentes, rassemblant à la fois des personnes attachées au monde de la recherche biomédicale et d'autres issues de la société civile, aboutira à une discussion conduisant à un véritable consensus, nos résultats montrent la difficulté d'obtenir le consensus souhaité et nécessaire.

### 4. dans l'établissement d'un espace de discussion au sein des comités, pour plusieurs raisons :

- il y a une réelle confiance des membres dans le travail des rapporteurs, due notamment à leur connaissance de l'ensemble du protocole de recherche,
- il existe également un réel problème de charge de travail : la durée des séances n'est pas forcément corrélée au nombre de dossiers. Au-delà de 6 dossiers par séance, l'étude a montré qu'au moins un dossier n'était pas discuté,
- les règles de l'éthique de la discussion, telles qu'énoncées par **Jürgen Habermas**, qui représentent l'idéal d'un espace de parole, ne sont pas toujours respectées pour deux raisons : dans certains centres, le président a une position d'autorité et d'ascendance sur le comité qui empêche celui-ci de s'exprimer et, dans d'autres, la multidisciplinarité n'arrive pas à s'établir en raison d'un langage façonné par les disciplines, notamment par les membres scientifiques, qui s'expriment dans un langage très médical et très technique. Ceci rend la prise de parole par les membres non scientifiques délicate.

Aux entretiens, les présidents se sont d'ailleurs déclarés conscients de leur difficulté à animer les débats ; les membres expriment que les limites de l'établissement d'un espace de parole viennent des différences des membres.

Le législateur dans la loi du 9 août 2004 transposant la directive européenne a renforcé l'hypothèse qu'un élargissement du nombre des membres en séance permettrait une meilleure multidisciplinarité, en introduisant au sein des comités de protection des personnes des membres d'associations de malades et d'usagers de santé.

Il nous semble essentiel déjà, pour promouvoir un espace d'éthique de la discussion, de veiller à ce que la durée des séances puisse permettre un temps de discussion d'au moins 20 minutes par dossier, de réfléchir au sein de la CNCP sur les principes théoriques de la multidisciplinarité et sur la mise en pratique de l'éthique de la discussion.

Notre travail souligne la nécessité d'une formation à plusieurs niveaux.

En premier lieu au niveau des membres des comités eux-mêmes, notamment pour l'évaluation du rapport bénéfice/risque. Elle incombe en effet maintenant aux comités de protection des personnes après l'adoption de la loi du 9 août 2004 concernant la transposition de la directive européenne.

Il existe un véritable enjeu au niveau national pour assurer une qualification homogène dans l'évaluation de ce rapport bénéfice/risque, pour déterminer ce que la loi sous-entend par les termes risques "minimaux ou négligeables" et pour déterminer la nature de l'information qui sera à transmettre au patient. En effet, nos entretiens soulignent combien les membres des comités voient encore la légitimité de la recherche en fonction d'un bénéfice escompté pour le patient ; or la transposition de la directive introduit une séparation claire entre les soins et la recherche.

Il importe que les investigateurs et les promoteurs soient eux-aussi concernés par une formation car leur champ de compétence est élargi. Ils devront identifier les protocoles qui seront exclus du champ de la loi, selon des critères de prise en charge habituelle, sans aucune procédure supplémentaire de diagnostic ou de surveillance, ce qui pose la question des référentiels : se détermineront-ils par rapport à des référentiels nationaux comme ceux énoncés par l'ANAES ou à des référentiels de "prise en charge locale" dans l'hôpital référent du comité ?

Notre étude renforce la question des moyens des comités, qui avait été soulignée par le rapport du sénateur Huriet et par le rapport de Jean-François Mattéi.

Au niveau du secrétariat en premier lieu, car notre étude démontre que la traçabilité n'est pas assurée pour une partie importante des centres, comme l'a montré l'étude des avis non favorables. Cette question est d'autant plus prégnante que les comités vont avoir à gérer dorénavant les effets indésirables, en s'assurant que le participant a bien été informé de ceux-ci.

Se pose ensuite la question de la rémunération des membres des comités. Notre étude souligne que le niveau d'investissement des membres présents en séances est important, tant au niveau du temps de participation que de la préparation des rapports pour les membres désignés. Or, cet investissement ne se marque pas d'une reconnaissance financière.

La question des moyens concernant la formation est essentielle également alors qu'elle n'a pas été prévue dans les lignes budgétaires.

Enfin, notre étude montre la nécessité d'une évaluation périodique des comités rendue d'autant plus intense que la loi **Huriet-Sérusclat** a subi de profondes modifications par la loi votée le 9 août 2004. L'ANAES constitue la structure qui a été désignée pour effectuer ces évaluations, mais il nous semble essentiel qu'elles s'inscrivent aussi dans une véritable réflexion d'éthique de la recherche au travers des thèmes issus de cette recherche :

- comment qualifier le rapport bénéfice/risque ?,
- comment informer le patient de la nécessité de la recherche, alors que la loi du 9 août 2004 sépare clairement les soins et la recherche, et que l'information ne pourra plus être fondée sur la description du bénéfice escompté ? ,
- quel sera le positionnement des comités de protection des personnes, avec l'Agence de la Biomédecine qui a été créée par la loi de bioéthique du 6 août et qui sera chargée de l'évaluation de la recherche des nouvelles biotechnologies ?

Il s'agit de réfléchir à des axes de travail au sein des comités en inter-relations avec des méthodologies de sciences humaines et de philosophie :

- comment assurer une multidisciplinarité réelle avec des personnes ayant des formations, et des langages différents ? ,
- comment déterminer les conflits éventuels liés aux différences probables de visions de la recherche entre des membres actuels du groupe 1, compétents en matière de recherche biomédicale et appartenant, pour la plupart, au monde hospitalier public et disposant d'une vision de la recherche plus fondamentale et des associations de malades et des usagers de santé, qui ont une vision productiviste de la recherche et orientée vers les domaines dont ils espèrent un bénéfice ?

Ces différents axes doivent être discutés par les comités eux-mêmes et avec la CNCP. En effet, notre étude a montré la nécessité de réunions pour la mise au point de la méthodologie.

La réalisation de cette étude a montré, qu'au-delà de la réticence de certains CCPPRB à la venue d'un observateur extérieur, sous-tendue par l'énoncé de la loi mentionnant le huis-clos des débats, il existait la volonté réelle au sein des CCPPRB et de la CNCP de réfléchir aux procédures qui les structurent.

## BIBLIOGRAPHIE

1. RAMEIX S. *Fondements philosophiques de la médecine*. France : Ellipses, 1997, 159p.
2. CANGUILHEM G. *Problèmes et controverses : Etudes d'histoire et de philosophie des sciences*. 2<sup>e</sup> ed. Paris : Librairie Philosophique J. Vrin, 391 p.
3. BERNARD C. *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale*. Genève : Editions du Cheval Ailé, 1945.
4. ROY DJ, WILLIAMS JR, DICKENS BM, BAUDOIN JL. *La Bioéthique: ses fondements et ses controverses*. Saint-Laurent, Québec : ERPI éditions du nouveau pédagogique, 1995, 548p.
5. HOTTOIS G, PARIZEAU MH. *Les mots de la bioéthique : un vocabulaire encyclopédique*. Gembloux, Belgique : DeBoeck Université, 1993, 375p.
6. DOUCET H. *L'éthique de la recherche : guide pour le chercheur en sciences de la santé*. Montréal, Québec : Les presses universitaires de Montréal, 2002, 265p.
7. TUBIANA M. *Histoire de la pensée médicale : les chemins d'Esculape*. Manchecourt : Champs Flammarion, 1997, 714 p.
8. NICOLLE C. *L'expérimentation en médecine*. Paris, Alcan 1934, cité par Marie-Luce Delfosse, *L'expérimentation humaine sur l'être humain*, Bruxelles-Saint-Laurent (Québec), DeBoeck-ERPI, 1993
9. RAICHVARG D. *L'angoisse de Pasteur. Ethique de la recherche et éthique clinique*. Condé-sur-Noireau : L'Harmattan, Collection l'Éthique en Mouvement, 1998, p. 43-51
10. RAICHVARG D. *Expérimentation et histoire : Pasteur et la rage. Ethique médicale et Droits de l'Homme*. Arles : Actes Sud INSERM, 1988, 155-171
11. DE FONTETTE F. *Le procès de Nuremberg*. Vendôme : Presses Universitaires de France, 1996, 128p.
12. VERESSAYEV V. *The memoirs of a Physician*, traduit du russe par S. Linden. New York, Knopf, 1916, 332-366. Cité dans *Expérimentation with human Beings*, New York, sous la direction de J. Katz, Russell Sage Foundation, 1972, 291 p.
13. AMBROSELI C. *L'éthique Médicale*. Paris : Presses Universitaires de France, 1998, 126 p.
14. AMBROSELI C. Quarante ans après le Code de Nuremberg : éthique médicale et droits de l'homme. *Ethique médicale et Droits de l'Homme*. Arles : Actes Sud INSERM, 1988, p. 19-40

15. CODE DE NUREMBERG (1946-1947) : <http://www.inserm.fr/ethique/Ethique.nsf>  
rubrique texte officiel
16. LA DECLARATION UNIVERSELLE DES DROITS DE L'HOMME ADOPTEE PAR L'ASSEMBLEE GENERALE DANS SA RESOLUTION 217 A (III) du 10 décembre 1948. <http://www.inserm.fr/ethique/Ethique.nsf> rubrique texte officiel
17. BEECHER H.K. "Ethics and Clinical research", N Eng J Med, 1966, 274:p.1354-1360
18. GLORION B. Cours de DEA d'Ethique médical intitulé La déontologie au niveau international, 2001, <http://www.inserm.fr/ethique/Ethique.nsf> rubrique cours DEA
19. ASSOCIATION MEDICALE MONDIALE. La déclaration de l'Association médicale mondiale adoptée par la 18<sup>ème</sup> Assemblée générale à Helsinki en juin 1964 et amendée par la 29<sup>ème</sup> Assemblée générale à Tokyo en octobre 1975, par la 35<sup>ème</sup> assemblée générale à Venise en octobre 1963, par la 41<sup>ème</sup> Assemblée générale à Hong Kong en septembre 1989, par la 48<sup>ème</sup> Assemblée générale à Somerset West en octobre 1996 et par la 52<sup>ème</sup> Assemblée générale à Edimbourg en octobre 2000. <http://www.inserm.fr/ethique/Ethique.nsf> rubrique textes officiels
20. THE NATIONAL COMMISSION for the Protection of Human Subject of Biomedical and Behaviour Research, *the Belmont Report*, 4<sup>e</sup> ed., Laval, Québec: Cahiers de Bioéthique, 1982, 233-250
21. BERNARD J. HERVE C. Dialogue: un demi-siècle d'éthique institutionnelle. *Ethique de la recherche et éthique clinique*. Condé-sur-Noireau : l'Harmattan, 1998, p.23-38
22. WOLF M, MOUDEL G. *Thèmes et commentaires : recherche biomédicale : qui le consentement protège-t-il ?* Malesherbes : Actes Dalloz, 2003, p. 23-31
23. MOUDEL G. Cours de premier cycle des études médicales intitulé : information et consentement : limites entre soins et recherches, 6 avril 2004. <http://www.inserm.fr/ethique/Ethique.nsf> rubrique cours premier cycle
24. COMITE CONSULTATIF NATIONAL D'ETHIQUE POUR LES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTE. Décret n°83.132 du 23 février 1983 portant création d'un Comité national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé, modifié. *Ethique et recherche biomédicale*. Nancy : la documentation française, 1989, p.7-9.
25. COMITE CONSULTATIF NATIONAL D'ETHIQUE POUR LES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTE. Avis n°2 sur les problèmes éthiques posés par les nouveaux essais chez l'homme, 9 octobre 1984. <http://www.ccne-ethique.fr/>
26. BRAIBANT G. Rapport du Conseil d'Etat, *Sciences de la vie. De l'éthique au droit*. Paris : la Documentation française, 1988, n°4855, 208p.

27. COMITE CONSULTATIF NATIONAL D'ETHIQUE POUR LES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTE. Rapport et recommandation sur les comités d'éthiques locaux. Ethique et recherche biomédicale. Rapport et avis n°13, 7 novembre 1988. Nancy : La documentation française, 1989, p.26-39, <http://www.ccne-ethique.fr>
28. HURIET C. *Document N°286 du Sénat : Proposition de loi relative aux essais chez l'Homme d'une substance à visée diagnostic ou thérapeutique.*, Annexe au procès verbal de la séance du 2 avril 1988, Paris, 1988, 12 p. <http://www.senat.fr/rap/197-256/197-2560.html>
29. HURIET C. *Rapport n°19 du Sénat fait au nom de la commission des affaires sociales par Claude Huriet sur la proposition de loi relative aux essais chez l'Homme d'une substance à visée thérapeutique ou diagnostique;* annexe au procès verbal de la séance du 11 octobre 1988, Paris, 1988 ; 86 p.
30. SENAT. *Compte-rendu intégral de la séance du 12 octobre 1988 sous la présidence de M Jean Chérioux.*, Paris : 1988, 31 p.
31. ASSEMBLEE NATIONALE. *Document n° 293 intitulé Proposition de loi adoptée par le Sénat relative à la protection des personnes dans la recherche biomédicale transmise par M le Président du Sénat à M le Président de l'Assemblée Nationale.* annexe au procès verbal de la séance du 13 octobre 1988. Paris, 1988, 8p.
32. CHARLES B. *Rapport n°356 de l'Assemblée Nationale faite par la commission des affaires culturelles, familiales et sociales sur la proposition de loi adoptée par le Sénat, relative à la protection des personnes dans la recherche biomédicale.* Annexe au procès-verbal de la séance du 16 novembre 1988. Paris : 1988, 79p.
33. ASSEMBLEE NATIONALE : *discussion d'une proposition de loi adoptée par le Sénat et intitulé : « Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale »* lors des séances du 23 novembre 1988, 16 p. et du 12 décembre 1988, Paris, 1988, 20 p.
34. SENAT. Document n°131 : Proposition de loi modifiée par l'Assemblée Nationale relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales transmise par Monsieur le Président de l'Assemblée Nationale à Monsieur le Président du Sénat. Annexe au procès-verbal de la séance du 13 décembre 1988. Paris, 1988, 10p.
35. HURIET C. Document n°132 du Sénat intitulé : Rapport fait au nom de la commission des Affaires sociales sur la proposition de loi, modifiée par l'Assemblée Nationale, relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales p. 1-53
36. SENAT : *compte-rendu intégral de la séance du 13 décembre 1988 concernant l'adoption d'une proposition de loi en deuxième lecture intitulée : « protection des personnes qui se*

*prêtent à des recherches biomédicales* ». Paris : annexe au procès verbal de la séance du 13 décembre 1988, 7p.

37. LOI N°88-1138 DU 20 DECEMBRE 1988 RELATIVE A LA PROTECTION DES PERSONNES QUI SE PRETENT A DES RECHERCHES BIOMEDICALES. Paris, *Journal Officiel*, le 22 décembre 1988 : p. 16032-16035

38. Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 (J.o. du 22 décembre 1988) modifiée par la loi n° 90-86 du 23 janvier 1990 (J.o. du 25 janvier 1990), la loi n° 90-549 du 2 juillet 1990 (J.o. du 5 juillet 1990), la loi n° 91-73 du 18 janvier 1991 (J.o. du 20 janvier 1991), la loi n° 92-1336 du 16 décembre 1992 (J.o. du 23 décembre 1992), la loi n° 93-5 du 4 janvier 1993 (J.o. du 5 janvier 1993), la loi n° 94-89 du 01 février 1994 (J.o. du 02 février 1994), la loi n° 94-630 du 25 juillet 1994 (J.o. du 26 juillet 1994), la loi n° 96-452 du 28 mai 1996 (J.o. du 29 mai 1996), la loi n° 98-535 du 1<sup>er</sup> juillet 1998 (J.o. du 2 juillet 1998), la loi n°2002-303 du 4 mars 2002 (J.o. du 5 mars 2002). [http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/loi\\_huriet/textes.pdf](http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/loi_huriet/textes.pdf)

39. LENOIR N. I. *Aux frontières de la vie : une éthique biomédicale à la française, II. Aux frontières de la vie : paroles d'éthique*. Paris : La documentation française, 1991, 238p. et 478p.

40. LOI N°94-630 DU 25 JUILLET 1994 MODIFIANT LE LIVRE II BIS DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE RELATIF A LA PROTECTION DES PERSONNES QUI SE PRETENT A DES RECHERCHES BIOMEDICALES. *Journal officiel de la République Française du 26 juillet 1994*. p.10747

41. ARRETE DU 28 SEPTEMBRE 1990 FIXANT LE NOMBRE DE COMITES CONSULTATIFS DE PROTECTION DES PERSONNES DANS LA RECHERCHE BIOMEDICALE DANS CHAQUE REGION <http://www.inserm.fr/ethique/Ethique.nsf>  
rubrique documents par thème puis éthique de la recherche puis textes officiels CCPPRB

42. CIRCULAIRE DPHM/01/08 N°90-3 DU 1<sup>ER</sup> OCTOBRE 1990 RELATIVE A LA MISE EN PLACE DES COMITES CONSULTATIFS DE PROTECTION DES PERSONNES DANS LA RECHERCHE BIOMEDICALE. MINISTERE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SOLIDARITE. TEXTES OFFICIELS. Classification SP 2 22. N°1917, MASS 90/50, p. 53-73

43. CIRCULAIRE DPHM/01/06 N°90-4 DU 24 OCTOBRE 1990 RELATIVE AU ROLE DES ETABLISSEMENTS DE SOINS DANS LA PROTECTION DES PERSONNES QUI SE PRETENT A DES RECHERCHES BIOMEDICALES. MINISTERE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SOLIDARITE. Textes Officiels. Classification SP 3 31. N°1919, MASS 90/50, p. 77-85

44. LOI N° 93-5 DU 4 JANVIER 1993 RELATIVE A LA SECURITE EN MATIERE DE TRANSFUSION SANGUINE ET DE MEDICAMENT. *Journal Officiel de la République Française du 5 janvier 1993.*
45. LOI N° 98-535 DU 1<sup>ER</sup> JUILLET 1998 RELATIVE AU RENFORCEMENT DE LA VEILLE SANITAIRE ET DU CONTROLE DE LA SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DESTINES A L'HOMME. *Journal Officiel de la République Française du 2 juillet 1998.* p.10056
46. DECRET N° 97-889 DU 1<sup>ER</sup> OCTOBRE 1997 RELATIF A LA NOMINATION DES MEMBRES DES COMITES CONSULTATIFS DE PROTECTION DES PERSONNES DANS LA RECHERCHE BIOMEDICALE ET MODIFIANT LE CODE DE LA SANTE PUBLIQUE paru au JO du 2 octobre 1997 <http://www.inserm.fr/ethique/Ethique.nsf> rubrique documents par thème puis éthique de la recherche puis textes officiels CCPPRB
47. DECRET N°90-872 DU 27 SEPTEMBRE 1990 PORTANT APPLICATION DE LA LOI N°88-1138 DU 20 DECEMBRE 1988 MODIFIEE RELATIVE A LA PROTECTION DES PERSONNES QUI SE PRETENT A DES RECHERCHES BIOMEDICALES ET MODIFIANT LE CODE DE LA SANTE PUBLIQUE. *Journal Officiel de la République Française* du 29 septembre 1990 ; p. 11 862-11 868
48. LEROUX N. *Concept de protection des personnes en recherche biomédicale : application dans le cadre de l'évaluation éthique des pratiques de recherche.* Th : Ethique Médicale et Santé Publique : Paris 5, Université René Descartes, 2000, 403p.
49. MATTEI JF. *Rapport au premier ministre : La vie en question : pour une éthique biomédicale à la française.* Paris : La documentation française, coll. Des Rapports Officiels Arrêté du 7 mai 1991 fixant les modalités de perception du droit fixe versé par les promoteurs de recherches biomédicales (inserm)
50. HURIET C. Rapport d'information N°267, Sénat, fait au nom de la Commission des Affaires Sociales sur le fonctionnement des Comités consultatifs de protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale. 2001. <http://www.senat.fr/rap/r00-267/r00-267.html>
51. MOUTEL G, LEROUX N, HERVE C. Innovative therapeutics and medically assisted reproduction practices: analysis of a study of 36 french research committees concerning ICSI. *Lancet* 1998;1121-1123
52. DENZIN NK, LINCOLN YS. *Handbook of qualitative research.* London : Sage Publications , 1994, 643 p.
53. DIRECTIVE 2001/20/EC DU PARLEMENT EUROPEEN ET DU CONSEIL DU 4 AVRIL 2001 CONCERNANT LE RAPPROCHEMENT DES DISPOSITIONS

LEGISLATIVES, REGLEMENTAIRES ET ADMINISTRATIVES DES ETATS MEMBRES RELATIVES A L'APPLICATION DE BONNES PRATIQUES CLINIQUES DANS LA CONDUITE D'ESSAIS CLINIQUES DES MEDICAMENTS A USAGE HUMAIN. *Journal Officiel* L121 34-44, 1 Mai 2001

54. THERRIEN JM. L'éthique discursive : Habermas et Engelhardt. DEA : Ethique médicale et Biologique : Paris 5 Université René Descartes :1998, 64 p.

55. HABERMAS J. *de l'Ethique de la discussion*. Lonrai : Cerf, 1992, 202 p.

56. KANT E. *Métaphysique des mœurs I : Fondation –Introduction*. Manchecourt : GF Flammarion, 1994, 181 p.

57. LOI N°2004-806 DU 9 AOUT 2004 RELATIVE A LA POLITIQUE DE SANTE PUBLIQUE. *Journal officiel de la République Française n°185 du 11 août 2004*, p.14 277. <http://www.legifrance.gouv.fr>

58. CAILLIES I. Nouvelle version du document intégrant aux textes existants le chapitre II du titre IV de la loi relative à la politique de santé publique du 9 août 2004. <http://www.inserm.fr/ethique>

59. BYK C. Le droit français et la recherche biomédicale : l'épreuve de la pratique. *Les Cahiers du droit*, Vol37, n°4, décembre 1996, p.995-1014

60. ASSEMBLEE NATIONALE et SENAT : DEBATS PARLEMENTAIRES CONCERNANT LE PROJET DE LOI DE LA LOI N°2004-806. [http://www.legifrance.gouv.fr/html/actualite/actualite\\_legislative/2004-806/santepub.htm](http://www.legifrance.gouv.fr/html/actualite/actualite_legislative/2004-806/santepub.htm)

61. CHAPPUY Hélène. Le consentement dans les essais cliniques pédiatriques. DEA : Ethique médicale et Biologique : Paris 5 Université René Descartes : 2003 , 66p.

62. TWOMEY JG. Ethical implications of pediatric drug research policy initiatives. *IRB*, march-avril 2000, p.5-10

63. TURNER S, GILL A, NUNN T et al. Use of "off-label" and unlicensed drugs in paediatric intensive care unit. *Lancet* 1996.;347:549-50

64. CONROY S, MCINTYRE J, CHOONARA I. Unlicensed and off label drug use in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;80:F142-5

65. MCINTYRE J, CONROY S, AVERY A et al. Unlicensed and off-label prescribing of drugs in general practice. *Arch Dis Child* 2000;83:p.498-501

66. OFFICE FOR HUMAN RESEARCH PROTECTIONS (OHRP): special protections for children as research participants, Washington, August 2004. <http://www.hs.gov/ohrp/children>

67. SMYTH RL, WEINDLING M. Research in children: ethical and scientific aspects. *Lancet* 1999;354(supl II):21-24

68. SAUER PJJ. Research in children. A report of the Ethics Working group of the CESP. *Eur J Pediatr.* 2002;161:1-5
69. AFSSAPS. La mission pédiatrique et le comité d'experts pédiatres de l'AFSSAPS : structure et organisation. <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/1/grtrav/enfants/mission.pdf>
70. MADSEN SM, MIRZA MR, HOLM S, et al. Attitudes towards clinical research amongst participants and non participants. *Journal of Internal Medicine* 2002;251:156-168
71. SURGAMAN J, KASS NE, GOODMAN SN. What patients say about medical research. *IRB*:1998;20(4): 1-7
72. SINGHAL N, OBERLE K, BURGESS E, HUBER-OKRAINEC J. Parents' perceptions of research with newborns. *J Perinatol.* 2002;22:57-63
73. COMITE CONSULTATIF NATIONAL D'ETHIQUE POUR LES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTE. Avis n° 79 intitulé Transposition en droit français de la directive européenne relative aux essais cliniques de médicaments: un nouveau cadre éthique pour la recherche sur l'homme, 18 septembre 2003. <http://www.ccne-ethique.fr>
74. HERGON E. Le principe de précaution, un reflet de l'évolution sociétale. *Thèmes et commentaires : Ethique médical, bioéthique et normativités.* Malesherbes : Actes Dalloz, 2003, p.121-131
75. POUILLARD J. Rapport adopté lors de la session du Conseil national de l'Ordre des médecins intitulé : Le principe de précaution. Paris, avril 1999. <http://www.web.ordre.medecin.fr/rapport/precaution.pdf>
76. HERGON E, TREMAEUX-CHIBOUB A, ANDRE C, ROUGER P. The fundamentals of precaution. *Transfus Clin Biol.* 2001;8(5):435-45
77. DAVID D, NICOLAS G, SUREAU C. Rapport de l'Académie de Médecine intitulé « La médecine et le principe de précaution ». Paris, 17 octobre 2000.
78. MOUDEL G, HERVE C. Les risques d'une application aveugle du principe de précaution en médecine. *Press Med* 2001 ;30(3) :125-128
79. ROUESSE J. Rapport au nom d'un groupe de travail sur l'encadrement législatif des recherche biomédicales chez l'homme, à l'occasion de la transposition dans le droit français de la directive européenne. *Bull. Acad.Méd,* 27 mai 2003, 12 p. <http://www.academie-medecine.fr/rapcom/ROUESSERAPP27MAI2003.RTF>
80. FAURIEL I, MOUDEL G, FRANCOIS I, MONTUCLARD L, HERVE C. Protection des personnes et recherche biomédicale en France : étude multicentrique de 10 CCPPRB. *Presse Med* 2003 ;32 :1887-1891

81. 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) :261-7
82. FAURIEL I, MOUTEL G, CALLIES I, HERVE C. Etude sur 10 ans de 622 avis non favorables rendus par 19 Comités Consultatifs de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPPRB). *Thérapie* : sous presse
83. DE MONTGOLFIER S, MOUTEL G, DUCHANGE N et al. Ethical reflections on pharmacogenetics and DNA banking in a cohort of HIV-infected patients. *Pharmacogenetics* 2002; 12: 667-672
84. STEINBROOK R. Improving protection for research subjects. *N Engl J Med* 2002;346(18):1425-30
85. SAVULESCU J. Harm, ethics committees and the gene therapy death. *J of Med Ethics* 2001;27:148-150
86. WEIJER C. The ethical analysis of risk. *Journal of Law, Medicine and Ethics* 2000;28:344-361
87. KING NMP. Defining and describing benefit appropriately in clinical trials. *Journal of Law, Medicine and Ethics* 2000;28:332-243
88. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES: Office inspector general: protection human research subjects: status of Recommendations; April 2000: p.1-26
89. NEWS. *Bulletin of Medical Ethics*; September 2001; 171:3-7
90. ANDERLIK MR, ELSTER N. Currents in contemporary ethics. *The Journal of law, medicine and ethics*; 2001;29(2): 220-228
91. LEMAIRE F. Evaluation et suivi de la recherche clinique. *Les pratiques de recherche biomédicale visitées par la bioéthique*. Dalloz eds, Malesherbes, 2002; p.44-49
92. HAYES MA, TIMMINS AC, YAU EH et al. Palazzo Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients *N Engl J Med* 1994; 330(24):1717-22
93. WOLKENSTEIN P, LATARJET J, ROUJEAU JC, DUGUET C et al. Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epiderm necrolysis. *Lancet* 1998; 352 (9140): 1586-9
94. TAKALA J, RUOKONEN E, WEBSTER NR, NIELSEN MS and al. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critical adults. *N Engl J Med* 1999; 341(11): 785-92
95. BARNBAUM D. Making more sense of “minimal risk”. *IRB* May-June 2002; 24(3):10-13

96. NHRPAC Social and Behavioral Science Working Group. Draft recommendations regarding risk and harm. July 2001. 1-3.  
<http://www.asanet.org/public/humanresearch/riskharm.html>
97. WOODWARD B. Challenges to human subjects in the US medical research. *JAMA* 1999;282;1947-52
98. 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
99. 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, 2003, 99 p.
100. MARGUERITE-BOYSSET S. *Réalité du consentement libre et éclairé dans le cadre des essais cliniques*. DEA : Éthique médicale et Biologique : Paris 5 Université René Descartes : 1998, 98 p.
101. GRENAPIN O. Etude préliminaire des mécanismes de consentement et de participation des volontaires sains à la recherche biomédicale. DEA : Éthique médicale et Biologique : Paris 5 Université René Descartes : 1997, 128 p.
102. WOLF M. Limites d'application de la loi Huriet : l'exemple du consentement éclairé lors des essais thérapeutiques d'Aide Médicale urgente. *Réan Urg* 1994 ;3 :425-428
103. MOUTEL G, DE MONTGOLFIER S, MENINGAUD JP, HERVE C. Bio-libraries and DNA storage: assessment of patient perception of information. *Med Law* 2001;20:193-204
104. LAUDY D. Le consentement à la recherche médicale: un espace public de cohabitation périlleuse entre le droit et l'éthique. *Thèmes et commentaires : Éthique médicale, bioéthique et normativités*. Malesherbes : Actes Dalloz, 2003, p. 133-143
105. FERGUSON PR. Patients' perceptions of information provided in clinical trials. *J Med Ethics* 2002;28:45-48
106. BJORN E, ROSSEL P, HOLM S. Can the written information to research subjects be improved?-an empirical study. *J of Med Ethics* 1999;25:263-267
107. TAIT AR, VOEPEL-LEWIS T, ROBINSON A et al. Priorities for disclosure of informed consent for research : a comparison between parents and investigators. *Paediatric Anaesthesia* 2002;12:332-336
108. SMITH T, MOORE EJH, TUNSTALL-PEDOE H. Review by a local medical research ethics committee of the conduct of approved research projects, by examination of patients' case notes, consent forms, and research records and by interviews. *BMJ* 1997;314:1588

109. FAURIEL I, MOUTEL G, DUCHANGE N et al. Evaluation du mécanisme de production des avis donnés par les CCPPRB. *Thérapie* 2004 ;59(4) :p.389-394
110. FAURIEL I, MOUTEL G, DUCHANGE N, CALLIES I, FRANCOIS I, HURIET C, HERVE C. Improving protection for research subjects in France: analysis of regional ethics committees. *Regul Toxicol Pharmacol* 2004 sous presse
111. LANGLOIS A, ATLAN G. Enquête nationale menée au sein de la Conférence Nationales des Comités Consultatifs de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale sur le fonctionnement des CCPPRB (1991-1997). *Journal International de Bioéthique* 1999 ;10(5) :85-90
112. GODFREY E, WRAY E, NICHOLSON R. Another look of LREC annual reports. *Bull. Med. Eth.* 2001;171:13-23
113. DEPARTMENT OF HEALTH. Governance arrangements for NHS research ethics committees. July 2001. <http://www.doh.gov.uk/research>
114. LOI N° 2004-800 DU 6 AOUT 2004 RELATIVE A LA BIOETHIQUE (1) *Journal Officiel de la République Française* n°182 du 7 août 2004 p.14 040
115. COMITE CONSULTATIF NATIONAL d'ETHIQUE. Avis n°84 intitulé Avis sur la formation en éthique médicale, 29 avril 2004. <http://www.ccne-ethique.fr>
116. HERVE C. Vouloir et oser construire une éthique universitaire européenne de recherche et de formation à l'éthique anticipatrice et régulatrice en médecine et en biologie médicale. *Les cahiers du Comité Consultatif National d'Ethique pour les sciences de la vie et de la santé* 2004 ;40 :39-41
117. HIRSCH E. Servir les valeurs de démocratie. *Les cahiers du Comité Consultatif National d'Ethique pour les sciences de la vie et de la santé* 2004 ;40 :42-44
118. HERVE C. L'éditorial. Une approche de l'Ethique Médicale. *Ethique de la recherche et éthique clinique*. Condé-sur-Noireau : L'Harmattan, Collection l'Ethique en Mouvement, 1998, p. 9-20
119. HERVE C. Préface. Il ne peut être d'Ethique en santé publique que dans la multidisciplinarité. *Une responsabilité de santé publique ? Interfaces européennes Industriels/utilisateurs*. Condé-sur-Noireau : L'Harmattan, Collection l'Ethique en Mouvement, 1998, p.11-17
120. MINO JC. Why are there no clinical ethicists in France ? *Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics*, 2001, 10:341-344.
121. ALBERTI KGGM. Local research ethics committees. *BMJ* 1995;311:639-40

122. DERENZO EG. Coercion in the recruitment and retention of human research subjects, pharmaceutical industry payments to physician-investigators, and the moral courage of the IRB. *IRB* 2000;22(2):1-5
123. LITTLE M. Research, ethics and conflict of interest. *J Med Eth* 1999;25:259-262
124. RAWBONE RG. Observations from six years' experience of a health and safety research ethics committee. *Bull. Med. Eth.*2000;55:13-19
125. GLASZIOU P, CHALMERS I. Ethics review roulette: what can we learn? *BMJ* 2003;328:121-122
126. CARPENTIER R. Le défi de la recherche d'un langage commun dans la définition de normes pluridisciplinaires. *Journal International de Bioéthique.* 2000 ;11(3-4-5) :231-243
127. De WATCHER MAM. Bioéthique et pluridisciplinarité ; discours parallèles ou vrai dialogue ? *Journal International de Bioéthique.* 2000 ;11(3-4-5) :219-229
128. LOI N°2002-303 DU 4 MARS 2002 RELATIVE AUX DROITS DES MALADES ET A LA QUALITE DU SYSTEME DE SANTE. *Journal Officiel de la République Française* n°54 du 5 mars 2002, p.4 118. <http://www.legifrance.gouv.fr>
129. LES ENTREPRISES DU MEDICAMENT. *Le médicament en France. Réalités économiques. Données 2003.* Paris : Les entreprises du Médicament, 2004, 108 p.
130. CABAL C. *rapport n°1 771 de l'Assemblée Nationale déposé par la commission des finances, de l'économie générale et du plan sur l'exécution des crédits de la recherche* : Paris, le 23 juillet 2004. [http://www.assemblee-nat.fr/12/rap-info/i1771 .asp](http://www.assemblee-nat.fr/12/rap-info/i1771.asp)
131. ACADEMIE des SCIENCES. *Rapport : structure de la recherche scientifique publique.* Paris, le 6 avril 2004. [http://www.academie-sciences.fr/actualites/textes/recherche\\_06\\_04.pdf](http://www.academie-sciences.fr/actualites/textes/recherche_06_04.pdf)
132. COMITE NATIONAL D'EVALUATION de la RECHERCHE. *La Recherche publique française : une évaluation. Rapport au Président de la République.* La documentation française, 24 avril 2003. <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/brp/notices/034000094.shtml>
133. LE MONDE. Service sciences : *Recherche : un budget contesté.* Paris, le 24 septembre 2004.
134. ETATS GENERAUX DE LA RECHERCHE. *Nouvelles orientations pour la recherche et l'enseignement supérieur en France et en Europe.* 26 juin 2004, <http://cip-etats-generaux.apinc.org>
135. CAMPION MD. Le financement de la recherche biomédicale. *Thèmes et commentaires : les pratiques de recherche biomédicale visitées par la bioéthique.* Malesherbes : Actes Dalloz, 2002, p. 15-26
136. Association française contre les myopathies. <http://www.afm-france.org>

137. IMBAULT-HUARD. La transmission du savoir en médecine. Cours du DEA d'Éthique Médicale et Biologique du 6 décembre 1999. <http://www.inserm.fr/ethique>
138. GOLDNER JA. Dealing with conflicts of interest in Biomedical research : IRB oversight as the next best solution to the abolitionist approach. *Journal of Law, Medicine and Ethics* 2000;28;379-404
139. MINISTERE de la SANTE et des SERVICES SOCIAUX. *Plan d'action ministériel en éthique de la recherche et en intégrité scientifique*, Québec, juin 1998. [ftp://206.67.52.6/acrobat/f/documentation/1998/98\\_759.pdf](ftp://206.67.52.6/acrobat/f/documentation/1998/98_759.pdf)
140. CRAWLEY FP. Keeping the drug industry competitive. *Bull. Med. Eth.* 2000: 166; 3-7
141. ASSOCIATION AMERICAN MEDICAL-COLLEGES. *Protecting subjects, preserving trust, promoting process Policy and guidelines for the oversight of individual financial interests in human subjects' research*. USA, December 2001. <http://www.aamc.org/members/coitf>
142. DAL-RE R, ESPADA J, ORTEGA R. Performance of research ethics committees in Spain. A prospective study of 100 applications for clinical trial protocols of medicines. *Journal of Medical Ethics* 1999;25:268-273
143. LUX AL, EDWARDS SW, OSBORNE JP. Responses of local research ethics committees to a study with approval from multicentre research ethics committee. *BMJ* 2000;320(7243):11282-1183
144. BOYCE M. Observational study of 353 applications to London multicentre research ethics committee 1997-2000. *BMJ* 2002;1081
145. DUGUET AM. « Rôle des CCPPRB dans l'éthique de la recherche ». Séminaire d'experts de l'Institut International de Recherche en Éthique Biomédicale : Place de la bioéthique en recherche et dans les services cliniques. Paris, 4 décembre 2003, p.1-13
146. WHILE AE. Ethics committees: impediments to research or guardians of ethical standards? *BMJ* 1995;311:661
147. GARFIELD P. Cross district comparison of applications to research ethics committees. *BMJ* 1995;311:660-1
148. KENT G. Responses by four local research ethics committees to submitted proposals. *Journal of Medical Ethics* 1999;25:274-277
149. MIDDLE C, JOHNSON A, PETTY T, SIMS L, MACFARLANE A. Ethics approval for a national postal survey: recent experience. *BMJ*. 1995;311:659-660

150. LIEVRE M. critères d'évaluation des protocoles soumis au comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB) Lyon-C. *Thérapie* 1992 ;47 :141-4
151. BERDEU D, ALRIC R, FOURCADE J, HERVE C. Qualité éthique et qualité méthodologique des essais contrôlés randomisés. *Ethique de la recherche et éthique clinique*. Condé-sur-Noireau : L'Harmattan, Collection l'Ethique en Mouvement, 1998, p. 117-137
152. LEMMENS T, THOMPSON A. Non institutional commercial review boards in North America: A critical appraisal and comparison with IRBs. *IRB* 2001;23(2): 1-12
154. JAMROZIK K. Research ethics paperwork: what is the plot we seem to have lost? *BMJ* 2004;286-287
153. GUERIN C, HAZEBROUCQ G. Analyse des valeurs individuelles intervenant dans l'avis rendus par les CCPPRB. *Ethique de la recherche et éthique clinique*. Condé-sur-Noireau : l'Harmattan, 1998, p.151-171
155. WISE P, DRURY M. Pharmaceutical trials in general practice: the first 100 protocols. An audit by the clinical research ethics committee of the Royal College of general practitioners. *BMJ* 1996;313:1245-1248
156. BLUNT J, SAVULESCU J, WATSON AJM. Meting the challenges facing research ethics committees; some practical suggestions. *BMJ* 1998;316:58-61
157. DE MONTGOLFIER S. Génomique et brevetabilité :quels enjeux aujourd'hui ? [www.inserm.ethic.fr](http://www.inserm.ethic.fr)
158. LENOIR N. Relever le défi des biotechnologies. *La documentation française*, Paris, 2002. 144p.
159. PICKWORTH E. Should local research ethics committees monitor research they approved? *Journal of Medical Ethics* 2000;26:330-333
160. GORDON B, PRENTICE E. Selective Review of external adverse events: one IRB's response to the avalanche of IDN safety reports. *IRB* May-June 1999;10-11
161. BANKERT E, AMDUR R. The IRB is not a data and safety monitoring board. *IRB* November-December 2000;9-11
162. WALD DS. Bureaucracy of ethics applications. *BMJ* 2004;329:282-284
163. JONES AM, BAMFORD B. Education and debate: The other face of research governance. *BMJ* 2004;328:280-281
164. SOTERIOU T. View from the research and development office. *BMJ* 2004;329:281-282
165. MEREDITH S. Better support for investigators is essential. *BMJ* 2004;329:285

## **ANNEXES**



## **ANNEXE I :**

**LA DECLARATION DE L'ASSOCIATION MEDICALE  
MONDIALE ADOPTEE PAR LA 18<sup>EME</sup> ASSEMBLEE GENERALE  
A HELSINKI EN JUIN 1964 ET AMENDEE PAR LA 29<sup>EME</sup>  
ASSEMBLEE GENERALE A TOKYO EN OCTOBRE 1975, PAR  
LA 35<sup>EME</sup> ASSEMBLEE GENERALE A VENISE EN OCTOBRE  
1963, PAR LA 41<sup>EME</sup> ASSEMBLEE GENERALE A HONG KONG  
EN SEPTEMBRE 1989, PAR LA 48<sup>EME</sup> ASSEMBLEE GENERALE  
A SOMERSET WEST EN OCTOBRE 1996 ET PAR LA 52<sup>EME</sup>  
ASSEMBLEE GENERALE A EDIMBOURG EN OCTOBRE 2000**

## **A. INTRODUCTION**

1/ La Déclaration d'Helsinki, élaborée par l'Association médicale mondiale, constitue une déclaration de principes éthiques dont l'objectif est de fournir des recommandations aux médecins et autres participants à la recherche médicale sur des êtres humains. Celle-ci comprend également les études réalisées sur des données à caractère personnel ou des échantillons biologiques non anonymes.

2/ La mission du médecin est de promouvoir et de préserver la santé de l'être humain. Il exerce ce devoir dans la plénitude de son savoir et de sa conscience.

3/ Le Serment de Genève de l'Association médicale mondiale lie le médecin dans les termes suivants : "La santé de mon patient sera mon premier souci" et le Code international d'éthique médicale énonce que "le médecin devra agir uniquement dans l'intérêt de son patient lorsqu'il lui procure des soins qui peuvent avoir pour conséquence un affaiblissement de sa condition physique ou mentale".

4/ Les progrès de la médecine sont fondés sur des recherches qui, in fine, peuvent imposer de recourir à l'expérimentation humaine.

5/ Dans la recherche médicale sur les sujets humains, les intérêts de la science et de la société ne doivent jamais prévaloir sur le bien-être du sujet.

6/ L'objectif essentiel de la recherche médicale sur des sujets humains doit être l'amélioration des méthodes diagnostiques, thérapeutiques et de prévention, ainsi que la compréhension des causes et des mécanismes des maladies. Les méthodes diagnostiques, thérapeutiques et de prévention, même les plus éprouvées, doivent constamment être remises en question par des recherches portant sur leur efficacité, leur efficience et leur accessibilité.

7/ Dans la recherche médicale comme dans la pratique médicale courante, la mise en œuvre de la plupart des méthodes diagnostiques, thérapeutiques et de prévention expose à des risques et à des contraintes.

8/ La recherche médicale est soumise à des normes éthiques qui visent à garantir le respect de tous les êtres humains et la protection de leur santé et de leurs droits. Certaines catégories de sujets sont plus vulnérables que d'autres et appellent une protection adaptée. Les besoins spécifiques des sujets défavorisés au plan économique comme au plan médical doivent être identifiés. Une attention particulière doit être portée aux personnes qui ne sont pas en mesure de donner ou de refuser elles-mêmes leur consentement, à celles qui sont susceptibles de donner leur consentement sous la contrainte, à celles qui ne bénéficieront pas personnellement de la recherche et à celles pour lesquelles la recherche est conduite au cours d'un traitement.

9/ L'investigateur doit être attentif aux dispositions éthiques, légales et réglementaires applicables à la recherche sur les sujets humains dans son propre pays ainsi qu'aux règles internationales applicables. Aucune disposition nationale d'ordre éthique, légal et réglementaire ne doit conduire à affaiblir ou supprimer les mesures protectrices énoncées dans la présente déclaration.

## **B. PRINCIPES FONDAMENTAUX APPLICABLES A TOUTE FORME DE RECHERCHE MEDICALE**

10/ Dans la recherche médicale, le devoir du médecin est de protéger la vie, la santé, la dignité et l'intimité de la personne.

11/ La recherche médicale sur des êtres humains doit se conformer aux principes scientifiques généralement reconnus. Elle doit se fonder sur une connaissance approfondie de la littérature scientifique et des autres sources pertinentes d'information ainsi que sur une expérimentation appropriée réalisée en laboratoire et, le cas échéant, sur l'animal.

12/ Des précautions particulières doivent entourer les recherches pouvant porter atteinte à l'environnement et le bien-être des animaux utilisés au cours des recherches doit être préservé.

13/ La conception et l'exécution de chaque phase de l'expérimentation sur des sujets humains doivent être clairement définies dans un protocole expérimental. Ce protocole doit être soumis pour examen, commentaires, avis et, le cas échéant, pour approbation, à un comité d'éthique mis en place à cet effet. Ce comité doit être indépendant du promoteur, de l'investigateur ou de toute autre forme d'influence indue. Il doit respecter les lois et règlements en vigueur dans le pays où s'effectuent les recherches. Il a le droit de suivre le déroulement des études en cours. L'investigateur a l'obligation de fournir au comité des informations sur le déroulement de l'étude portant en particulier sur la survenue d'événements indésirables d'une certaine gravité. L'investigateur doit également communiquer au comité, pour examen, les informations relatives au financement, aux promoteurs, à toute appartenance à une ou des institutions, aux éventuels conflits d'intérêt ainsi qu'aux moyens d'inciter des personnes à participer à une recherche.

14/ Le protocole de la recherche doit contenir une déclaration sur les implications éthiques de cette recherche. Il doit préciser que les principes énoncés dans la présente déclaration sont respectés.

15/ Les études sur l'être humain doivent être conduites par des personnes scientifiquement qualifiées et sous le contrôle d'un médecin compétent. La responsabilité à l'égard d'un sujet inclus dans une recherche doit toujours incomber à une personne médicalement qualifiée et non au sujet, même consentant.

16/ Toute étude doit être précédée d'une évaluation soignée du rapport entre d'une part, les risques et les contraintes et d'autre part, les avantages prévisibles pour le sujet ou d'autres personnes. Cela n'empêche pas la participation à des recherches médicales de volontaires sains. Le plan de toutes les études doit être accessible.

17/ Un médecin ne doit entreprendre une étude que s'il estime que les risques sont correctement évalués et qu'ils peuvent être contrôlés de manière satisfaisante. Il doit être mis un terme à la recherche si les risques se révèlent l'emporter sur les bénéfices escomptés ou si des preuves consistantes de résultats positifs et bénéfiques sont apportées.

18/ Une étude ne peut être réalisée que si l'importance de l'objectif recherché prévaut sur les contraintes et les risques encourus par le sujet. C'est particulièrement le cas lorsqu'il s'agit d'un volontaire sain.

19/ Une recherche médicale sur des êtres humains n'est légitime que si les populations au sein desquelles elle est menée ont des chances réelles de bénéficier des résultats obtenus.

20/ Les sujets se prêtant à des recherches médicales doivent être des volontaires informés des modalités de leur participation au projet de recherche.

21/ Le droit du sujet à la protection de son intégrité doit toujours être respecté. Toutes précautions doivent être prises pour respecter la vie privée du sujet, la confidentialité des données le concernant et limiter les répercussions de l'étude sur son équilibre physique et psychologique.

22/ Lors de toute étude, la personne se prêtant à la recherche doit être informée de manière appropriée des objectifs, méthodes, financement, conflits d'intérêts éventuels, appartenance de l'investigateur à une ou des institutions, bénéfices attendus ainsi que des risques potentiels de l'étude et des contraintes qui pourraient en résulter pour elle. Le sujet doit être informé qu'il a la faculté de ne pas participer à l'étude et qu'il est libre de revenir à tout moment sur son consentement sans crainte de préjudice. Après s'être assuré de la bonne compréhension par le sujet de l'information donnée, le médecin doit obtenir son consentement libre et éclairé, de préférence par écrit. Lorsque le consentement ne peut être obtenu sous forme écrite, la procédure de recueil doit être formellement explicitée et reposer sur l'intervention de témoins.

23/ Lorsqu'il sollicite le consentement éclairé d'une personne à un projet de recherche, l'investigateur doit être particulièrement prudent si le sujet se trouve vis-à-vis de lui dans une situation de dépendance ou est exposé à donner son consentement sous une forme de contrainte. Il est alors souhaitable que le consentement soit sollicité par un médecin bien informé de l'étude mais n'y prenant pas part et non concerné par la relation sujet investigateur.

24/ Lorsque le sujet pressenti est juridiquement incapable, physiquement ou mentalement hors d'état de donner son consentement ou lorsqu'il s'agit d'un sujet mineur, l'investigateur doit obtenir le consentement éclairé du représentant légal en conformité avec le droit en vigueur.

Ces personnes ne peuvent être incluses dans une étude que si celle-ci est indispensable à l'amélioration de la santé de la population à laquelle elles appartiennent et ne peut être réalisée sur des personnes aptes à donner un consentement.

25/ Lorsque le sujet, bien que juridiquement incapable (un mineur par exemple), est cependant en mesure d'exprimer son accord à la participation à l'étude, l'investigateur doit obtenir que cet accord accompagne celui du représentant légal.

26/ La recherche sur des personnes dont il est impossible d'obtenir le consentement éclairé, même sous forme de procuration ou d'expression préalable d'un accord, ne doit être conduite que si l'état physique ou mental qui fait obstacle à l'obtention de ce consentement est une des caractéristiques requises des sujets à inclure dans l'étude. Les raisons spécifiques d'inclure des sujets dans une étude en dépit de leur incapacité à donner un consentement éclairé doivent être exposées dans le protocole qui sera soumis au comité pour examen et approbation. Le protocole doit également préciser que le consentement du sujet ou de son représentant légal à maintenir sa participation à l'étude doit être obtenu le plus rapidement possible.

27/ Les auteurs et les éditeurs de publications scientifiques ont des obligations d'ordre éthique. Lors de la publication des résultats d'une étude, les investigateurs doivent veiller à l'exactitude des résultats. Les résultats négatifs aussi bien que les résultats positifs doivent être publiés ou rendus accessibles. Le financement, l'appartenance à une ou des institutions et les éventuels conflits d'intérêt doivent être exposés dans les publications. Le compte-rendu d'une étude non conforme aux principes énoncés dans cette déclaration ne doit pas être accepté pour publication.

## **C. PRINCIPES APPLICABLES A LA RECHERCHE MEDICALE CONDUITE AU COURS D'UN TRAITEMENT**

28/ Le médecin ne peut mener une recherche médicale au cours d'un traitement que dans la mesure où cette recherche est justifiée par un possible intérêt diagnostique, thérapeutique ou de prévention. Quand la recherche est associée à des soins médicaux, les patients se prêtant à la recherche doivent bénéficier de règles supplémentaires de protection.

29/ Les avantages, les risques, les contraintes et l'efficacité d'une nouvelle méthode doivent être évalués par comparaison avec les meilleures méthodes diagnostiques, thérapeutiques ou de prévention en usage. Cela n'exclut ni le recours au placebo ni l'absence d'intervention dans les études pour lesquelles il n'existe pas de méthode diagnostique, thérapeutique ou de prévention éprouvée.

30/ Tous les patients ayant participé à une étude doivent être assurés de bénéficier à son terme des moyens diagnostiques, thérapeutiques et de prévention dont l'étude aura montré la supériorité.

31/ Le médecin doit donner au patient une information complète sur les aspects des soins qui sont liés à des dispositions particulières du protocole de recherche. Le refus d'un patient de participer à une étude ne devra en aucun cas porter atteinte aux relations que le médecin entretient avec ce patient.

32/ Lorsqu'au cours d'un traitement, les méthodes établies de prévention, de diagnostic ou de thérapeutique s'avèrent inexistantes ou insuffisamment efficaces, le médecin, avec le consentement éclairé du patient, doit pouvoir recourir à des méthodes non éprouvées ou nouvelles s'il juge que celles-ci offrent un espoir de sauver la vie, de rétablir la santé ou de soulager les souffrances du malade. Ces mesures doivent, dans toute la mesure du possible, faire l'objet d'une recherche destinée à évaluer leur sécurité et leur efficacité. Toute nouvelle information sera consignée et, le cas échéant, publiée. Les autres recommandations appropriées énoncées dans la présente déclaration s'appliquent.

**ANNEXE II :**

**LOI N° 88-1138 DU 20 DECEMBRE 1988**

**(J.O. DU 22 DECEMBRE 1988)**

**MODIFIEE SELON LA LOI**

**N° 90-86 DU 23 JANVIER 1990**

**(J.O. DU 25 JANVIER 1990),**

**LA LOI N° 90-549 DU 2 JUILLET 1990**

**(J.O. DU 5 JUILLET 1990),**

**LA LOI N° 91-73 DU 18 JANVIER 1991**

**(J.O. DU 20 JANVIER 1991),**

**LA LOI N° 92-1336 DU 16 DECEMBRE 1992**

**(J.O. DU 23 DECEMBRE 1992),**

**LA LOI N° 93-5 DU 4 JANVIER 1993**

**(J.O. DU 5 JANVIER 1993),**

**LA LOI N° 94-89 DU 01 FEVRIER 1994**

**(J.O. DU 02 FEVRIER 1994),**

**LA LOI N° 94-630 DU 25 JUILLET 1994**

**(J.O. DU 26 JUILLET 1994),**

**LA LOI N° 96-452 DU 28 MAI 1996**

**(J.O. DU 29 MAI 1996),**

**LA LOI N° 98-535 DU L ER JUILLET 1998**

**(J.O. DU 2 JUILLET 1998),**

**LA LOI N° 2002-303 DU 4 MARS 2002**

**(J.O. DU 5 MARS 2002).**

# **CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

## **(Nouvelle partie Législative)**

### **Chapitre 1 : Principes généraux**

#### **Article L1121-1**

Les essais ou expérimentations organisés et pratiqués sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales sont autorisés dans les conditions prévues au présent livre et sont désignés ci-après par les termes : "recherche biomédicale".

Les recherches biomédicales dont on attend un bénéfice direct pour la personne qui s'y prête sont dénommées recherches biomédicales avec bénéfice individuel direct. Toutes les autres recherches, qu'elles portent sur des personnes malades ou non, sont dénommées sans bénéfice individuel direct.

La personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain est dénommée le promoteur. La ou les personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche sont dénommées les investigateurs.

Lorsque plusieurs personnes prennent l'initiative d'une même recherche, elles peuvent désigner une personne physique ou morale qui aura la qualité de promoteur et assume les obligations correspondantes en application du présent livre.

Lorsque le promoteur d'une recherche confie sa réalisation à plusieurs investigateurs, il désigne parmi eux un investigateur coordonnateur.

#### **Article L1121-2**

Aucune recherche biomédicale ne peut être effectuée sur l'être humain :

- si elle ne se fonde pas sur le dernier état des connaissances scientifiques et sur une expérimentation préclinique suffisante ;
- 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 ;
- si elle ne vise pas à étendre la connaissance scientifique de l'être humain et les moyens susceptibles d'améliorer sa condition.

### **Article L1121-3**

Les recherches biomédicales ne peuvent être effectuées que :

- sous la direction et sous la surveillance d'un médecin justifiant d'une expérience appropriée ;
- dans des conditions matérielles et techniques adaptées à l'essai et compatibles avec les impératifs de rigueur scientifique et de sécurité des personnes qui se prêtent à ces recherches.

Dans les sciences du comportement humain, une personne qualifiée, conjointement avec l'investigateur, peut exercer la direction de la recherche.

Les recherches biomédicales concernant le domaine de l'odontologie ne peuvent être effectuées que sous la direction et la surveillance d'un chirurgien-dentiste et d'un médecin justifiant d'une expérience appropriée.

### **Article L1121-4**

Les recherches sans bénéfice individuel direct sur les femmes enceintes, les parturientes et les mères qui allaitent ne sont admises que si elles ne présentent aucun risque sérieux prévisible pour leur santé ou celle de leur enfant, si elles sont utiles à la connaissance des phénomènes de la grossesse, de l'accouchement ou de l'allaitement et si elles ne peuvent être réalisées autrement.

### **Article L1121-5**

Les personnes privées de liberté par une décision judiciaire ou administrative, les malades en situation d'urgence et les personnes hospitalisées sans consentement en vertu des articles L. 3212-1 et L. 3213-1 qui ne sont pas protégées par la loi ne peuvent être sollicités pour se prêter à des recherches biomédicales que s'il en est attendu un bénéfice direct et majeur pour leur santé.

### **Article L1121-6**

Les mineurs, les majeurs protégés par la loi et les personnes admises dans un établissement sanitaire ou social à d'autres fins que celle de la recherche ne peuvent être sollicités pour une recherche biomédicale que si l'on peut en attendre un bénéfice direct pour leur santé.

Toutefois, les recherches sans bénéfice individuel direct sont admises si les trois conditions suivantes sont remplies :

- ne présenter aucun risque sérieux prévisible pour leur santé ;

- être utiles à des personnes présentant les mêmes caractéristiques d'âge, de maladie ou de handicap ;
- ne pouvoir être réalisées autrement.

#### **Article L1121-7**

Pour les recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct, le promoteur assume, même sans faute, l'indemnisation des conséquences dommageables de la recherche pour la personne qui s'y prête et celle de ses ayants droit, sans que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche.

Pour les recherches biomédicales avec bénéfice individuel direct, le promoteur assume l'indemnisation des conséquences dommageables de la recherche pour la personne qui s'y prête et celle de ses ayants droit, sauf preuve à sa charge que le dommage n'est pas imputable à sa faute, ou à celle de tout intervenant sans que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche.

La recherche biomédicale exige la souscription préalable, par son promoteur, d'une assurance garantissant sa responsabilité civile telle qu'elle résulte du présent article et celle de tout intervenant, indépendamment de la nature des liens existant entre les intervenants et le promoteur. Les dispositions du présent article sont d'ordre public.

#### **Article L1121-8**

La recherche biomédicale ne donne lieu à aucune contrepartie financière directe ou indirecte pour les personnes qui s'y prêtent, hormis le remboursement des frais exposés et sous réserve de dispositions particulières prévues par l'article L. 1124-2 relatif aux recherches sans bénéfice individuel direct.

#### **Article L1121-9**

Les médecins inspecteurs de santé publique et, dans la limite de leurs attributions, les inspecteurs de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ont qualité pour veiller au respect des dispositions du présent titre et des textes réglementaires pris pour son application.

## **Article L1121-10**

Les modalités d'application des dispositions du présent chapitre sont déterminées par décret en Conseil d'Etat et notamment les minima de garanties pour l'assurance prévue au troisième alinéa de l'article L. 1121-7.

## **Chapitre 2 : Consentement de la personne**

### **Article L1122-1**

*(Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 art. 15 I Journal Officiel du 5 mars 2002)*

Préalablement à la réalisation d'une recherche biomédicale sur une personne, le consentement libre, éclairé et exprès de celle-ci doit être recueilli après que l'investigateur, ou un médecin qui le représente, lui a fait connaître :

- l'objectif, la méthodologie et la durée de la recherche ;
- les bénéfices attendus, les contraintes et les risques prévisibles, y compris en cas d'arrêt de la recherche avant son terme ;
- l'avis du comité mentionné à l'article L. 1123-6 ;
- le cas échéant, son inscription dans le fichier national prévu à l'article L. 1124-4.

Il informe la personne dont le consentement est sollicité de son droit de refuser de participer à une recherche ou de retirer son consentement à tout moment sans encourir aucune responsabilité.

L'objectif d'une recherche en psychologie, ainsi que sa méthodologie et sa durée, peuvent ne faire l'objet que d'une information préalable succincte dès lors que la recherche ne porte que sur des volontaires sains et ne présente aucun risque sérieux prévisible. Une information complète sur cette recherche est fournie à l'issue de celle-ci aux personnes s'y étant prêtées. Le projet mentionné au premier alinéa de l'article L. 1123-6 mentionne la nature des informations préalables transmises aux personnes se prêtant à la recherche.

A titre exceptionnel, lorsque dans l'intérêt d'une personne malade le diagnostic de sa maladie n'a pu lui être révélé, l'investigateur peut, dans le respect de sa confiance, réserver certaines informations liées à ce diagnostic. Dans ce cas, le protocole de la recherche doit mentionner cette éventualité.

Les informations communiquées sont résumées dans un document écrit remis à la personne dont le consentement est sollicité. A l'issue de la recherche, la personne qui s'y est prêtée est informée des résultats globaux de cette recherche.

Le consentement est donné par écrit ou, en cas d'impossibilité, attesté par un tiers. Ce dernier doit être totalement indépendant de l'investigateur et du promoteur.

Toutefois, en cas de recherches biomédicales à mettre en oeuvre dans des situations d'urgence qui ne permettent pas de recueillir le consentement préalable de la personne qui y sera soumise, le protocole présenté à l'avis du comité instauré par l'article L. 1123-1 peut prévoir que le consentement de cette personne ne sera pas recherché et que seul sera sollicité celui des membres de sa famille s'ils sont présents, et à défaut, l'avis de la personne de confiance prévue à l'article L. 1111-6, dans les conditions prévues ci-dessus. L'intéressé est informé dès que possible et son consentement lui est demandé pour la poursuite éventuelle de cette recherche.

#### **Article L1122-2**

Lorsqu'une recherche biomédicale est effectuée sur des mineurs ou des majeurs protégés par la loi :

- le consentement doit être donné, selon les règles prévues à l'article L. 1122-1, par les titulaires de l'exercice de l'autorité parentale pour les mineurs non émancipés. Pour les mineurs ou les majeurs protégés par la loi, le consentement est donné par le représentant légal pour les recherches avec bénéfice individuel direct ne présentant pas un risque prévisible sérieux et, dans les autres cas, par le représentant légal autorisé par le conseil de famille ou le juge des tutelles ;

- le consentement du mineur ou du majeur protégé par la loi doit également être recherché lorsqu'il est apte à exprimer sa volonté. Il ne peut être passé outre à son refus ou à la révocation de son consentement.

### **Chapitre 3 : Comités consultatifs de protection des personnes**

#### **Article L1123-1**

Dans chaque région, le ministre chargé de la santé agréé un ou, selon les besoins, plusieurs comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale.

Le ministre fixe par arrêté le nombre de comités dans chaque région. Le champ de compétence territoriale d'un comité peut être étendu à plusieurs régions.

Les comités exercent leur mission en toute indépendance. Ils sont dotés de la personnalité juridique.

Les comités sont compétents au sein de la région où ils ont leur siège.

#### **Article L1123-2**

Les comités sont composés de manière à garantir leur indépendance et la diversité des compétences dans le domaine biomédical et à l'égard des questions éthiques, sociales, psychologiques et juridiques.

Leurs membres sont nommés par le représentant de l'Etat dans la région où le comité a son siège. Ils sont choisis parmi les personnes figurant sur une liste établie sur proposition d'organismes ou d'autorités habilités à le faire, dans des conditions déterminées par décret.

#### **Article L1123-3**

Les membres des comités, les personnes appelées à collaborer à leurs travaux, et les agents relevant du statut général des fonctionnaires qui en sont dépositaires sont tenus, dans les conditions et sous les peines prévues aux articles 226-13 et 226-14 du code pénal, de garder secrètes les informations dont ils peuvent avoir connaissance à raison de leurs fonctions et qui sont relatives à la nature des recherches, aux personnes qui les organisent ou qui s'y prêtent ou aux produits, objets ou méthodes expérimentés.

Ne peuvent valablement participer à une délibération les personnes qui ne sont pas indépendantes du promoteur et de l'investigateur de la recherche examinée.

#### **Article L1123-4**

Les frais de fonctionnement des comités sont financés par le produit d'un droit fixe versé par les promoteurs pour chacun des projets de recherches biomédicales faisant l'objet d'une demande d'avis. Le montant de ce droit est arrêté par le ministre chargé de la santé.

#### **Article L1123-5**

Le ministre chargé de la santé peut retirer l'agrément d'un comité si les conditions d'indépendance, de composition ou de fonctionnement nécessaires pour assurer sa mission dans les meilleures conditions ne sont plus satisfaites.

### **Article L1123-6**

Avant de réaliser une recherche biomédicale sur l'être humain, tout investigateur est tenu d'en soumettre le projet à l'avis de l'un des comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale compétents pour la région où l'investigateur exerce son activité. Il ne peut solliciter qu'un seul avis par projet de recherche.

Dans le cas d'une recherche confiée à plusieurs investigateurs, cet avis est demandé par l'investigateur coordonnateur, qui soumet le projet dans les conditions définies au premier alinéa du présent article.

### **Article L1123-7**

Le comité rend son avis sur les conditions de validité de la recherche au regard de la protection des personnes, notamment la protection des participants, leur information avant et pendant la durée de la recherche et les modalités de recueil de leur consentement, les indemnités éventuellement dues, la pertinence générale du projet et l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en oeuvre ainsi que la qualification du ou des investigateurs. Dans un délai de cinq semaines, il fait connaître par écrit son avis à l'investigateur. Il communique à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé pour les produits mentionnés à l'article L. 5311-1 ou au ministre chargé de la santé dans les autres cas tout avis défavorable donné à un projet de recherche.

### **Article L1123-8**

Avant la mise en oeuvre d'une recherche biomédicale sur l'être humain, le promoteur transmet à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé pour les produits mentionnés à l'article L. 5311-1 ou au ministre chargé de la santé dans les autres cas une lettre d'intention décrivant les données essentielles de la recherche, accompagnée de l'avis du comité consulté. Cet avis ne le dégage pas de sa responsabilité. Les projets ayant fait l'objet d'un avis défavorable ne peuvent être mis en oeuvre avant un délai de deux mois à compter de leur réception par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé pour les produits mentionnés à l'article L. 5311-1 ou par le ministre chargé de la santé dans les autres cas.

Le promoteur informe, dès qu'il en a connaissance, l'autorité administrative compétente de tout effet ayant pu contribuer à la survenue d'un décès, provoquer une hospitalisation ou entraîner des séquelles organiques ou fonctionnelles durables et susceptibles d'être dues à la recherche.

Le promoteur transmet également à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé pour les produits mentionnés à l'article L. 5311-1 ou au ministre chargé de la santé dans les autres cas toute information relative à un fait nouveau concernant le déroulement de la recherche ou le développement du produit ou du dispositif faisant l'objet de la recherche lorsque ce fait nouveau est susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche. Il informe, selon le cas, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ou le ministre chargé de la santé enfin de tout arrêt prématuré de la recherche en indiquant le motif de cet arrêt.

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé pour les produits mentionnés à l'article L. 5311-1 ou le ministre chargé de la santé dans les autres cas peut, à tout moment, demander au promoteur des informations complémentaires sur la recherche. En cas d'absence de réponse du promoteur, de risque pour la santé publique ou de non-respect des dispositions du présent livre, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé pour les produits mentionnés à l'article L. 5311-1 ou le ministre chargé de la santé dans les autres cas peut également à tout moment suspendre ou interdire une recherche biomédicale.

#### **Article L1123-9**

Le comité consultatif de protection des personnes peut émettre, dans les conditions prévues aux articles L. 1123-6, L. 1123-7 et L. 1123-8, un avis favorable à la réalisation d'une recherche sous réserve de la transmission d'informations complémentaires par l'investigateur pendant le déroulement de celle-ci.

A la suite de cette transmission, le comité peut maintenir ou modifier son avis. Cette décision est transmise par écrit à l'investigateur dans un délai de cinq semaines ; elle est adressée par le promoteur à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé pour les produits mentionnés à l'article L. 5311-1 ou au ministre chargé de la santé dans les autres cas dans un délai d'une semaine après sa réception.

#### **Article L1123-10**

Lorsque la recherche doit se dérouler dans un ou plusieurs établissements publics ou privés, le promoteur en informe le ou les directeurs de ces établissements avant que cette recherche ne soit mise en oeuvre.

#### **Article L1123-11**

Les modalités d'application des dispositions du présent chapitre sont déterminées par décret en Conseil d'Etat et notamment :

1° La composition et les conditions d'agrément, de financement, de fonctionnement et de nomination des membres des comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale ainsi que la nature des informations qui doivent leur être communiquées par l'investigateur et sur lesquelles ils sont appelés à émettre leur avis ;

2° Les conditions minimales d'activité en deçà desquelles le champ de compétence territoriale d'un comité peut être étendu à plusieurs régions ;

3° La nature des informations qui doivent être communiquées par le promoteur à l'autorité administrative compétente, dans la lettre d'intention mentionnée à l'article L. 1123-8 ;

4° Les modalités de consultation des comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale en ce qui concerne les recherches à caractère militaire.

### **Chapitre 4 : Recherches sans bénéfice individuel direct**

#### **Article L1124-1**

Les recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct ne doivent comporter aucun risque prévisible sérieux pour la santé des personnes qui s'y prêtent.

Elles doivent être précédées d'un examen médical des personnes concernées. Les résultats de cet examen leur sont communiqués préalablement à l'expression de leur consentement par l'intermédiaire du médecin de leur choix.

#### **Article L1124-2**

Dans le cas d'une recherche sans bénéfice individuel direct, le promoteur peut verser aux personnes qui s'y prêtent une indemnité en compensation des contraintes subies.

Le montant total des indemnités qu'une personne peut percevoir au cours d'une même année est limité à un maximum fixé par le ministre chargé de la santé.

Les recherches effectuées sur des mineurs, des majeurs protégés par la loi ou des personnes admises dans un établissement sanitaire ou social à d'autres fins que celle de la recherche ne peuvent en aucun cas donner lieu au versement de l'indemnité prévue au premier alinéa du présent article.

### **Article L1124-3**

Toute recherche biomédicale sans bénéfice individuel direct sur une personne qui n'est pas affiliée à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime est interdite.

L'organisme de sécurité sociale dispose contre le promoteur d'une action en paiement des prestations versées ou fournies.

### **Article L1124-4**

Nul ne peut se prêter simultanément à plusieurs recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct.

Pour chaque recherche sans bénéfice individuel direct, le protocole soumis à l'avis consultatif du comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale détermine une période d'exclusion au cours de laquelle la personne qui s'y prête ne peut participer à une autre recherche sans bénéfice individuel direct. La durée de cette période varie en fonction de la nature de la recherche.

En vue de l'application des dispositions du présent article, le ministre chargé de la santé établit et gère un fichier national.

### **Article L1124-5**

Aucune recherche biomédicale ne peut être effectuée sur une personne en état de mort cérébrale sans son consentement exprimé directement ou par le témoignage de sa famille.

Les dispositions de l'article 225-17 du code pénal ne sont pas applicables à ces recherches.

## Article L1124-6

(Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 art. 15 II Journal Officiel du 5 mars 2002)

Les recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct ne peuvent être réalisées que dans un lieu équipé des moyens matériels et techniques adaptés à la recherche et compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes qui s'y prêtent et autorisé, à ce titre, par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé pour les produits mentionnés à l'article L. 5311-1 ou par le ministre chargé de la santé dans les autres cas.

Par dérogation aux dispositions du premier alinéa, les recherches sans bénéfice individuel direct en épidémiologie, génétique, physiologie, physiopathologie peuvent être réalisées par des professionnels de santé, dans leurs lieux d'exercice habituel lorsque ces recherches ne nécessitent pas d'actes autres que ceux qu'ils pratiquent usuellement dans le cadre de leur activité médicale. Le comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale s'assure alors, avant de rendre son avis, que les conditions du présent article sont satisfaites.

## Article L1124-7

Les modalités d'application des dispositions du présent chapitre sont déterminées par décret en Conseil d'Etat et notamment :

1° Les conditions de la constitution, de la gestion et de la consultation du fichier national prévu à l'article L. 1124-4 ;

2° Les conditions de l'autorisation prévue à l'article L. 1124-6.

## Chapitre 5 : Dispositions particulières à certaines recherches

### Article L1125-1

Les protocoles d'essais cliniques concernant les produits mentionnés à l'article L. 1261-1 ne peuvent être réalisés que dans des établissements de santé ou de transfusion sanguine ayant reçu l'autorisation mentionnée à l'article L. 1262-1. Cette autorisation vaut pour l'application de l'article L. 1124-6.

Les dispositions de la troisième phrase du premier alinéa de l'article L. 1123-8 ne s'appliquent pas aux protocoles mentionnés au présent article.

Ces protocoles ne peuvent être mis en oeuvre qu'après avoir été autorisés par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé en fonction du respect des dispositions relatives aux essais de médicaments et, le cas échéant, de la loi n° 92-654 du 13 juillet 1992 relative au contrôle de l'utilisation et de la dissémination des organismes génétiquement modifiés et modifiant la loi du 19 juillet 1976 relative aux installations classées pour la protection de l'environnement.

L'autorisation ou le refus d'autorisation est prononcé dans un délai de quatre-vingt-dix jours à compter de la réception de la demande. L'autorisation vaut agrément au sens de l'article 6 et autorisation au sens de l'article 11 de la loi du 13 juillet 1992 précitée.

La méconnaissance des dispositions précitées fonde, à tout moment, les mesures de suspension ou d'interdiction mentionnées au dernier alinéa de l'article L. 1123-8. L'autorisation est alors suspendue ou retirée.

#### **Article L1125-2**

L'utilisation à des fins thérapeutiques d'organes, de tissus ou de cellules d'origine animale qui ne sont ni des dispositifs médicaux, ni destinés à des thérapies génique ou cellulaire, ni à des médicaments n'est possible que dans le cadre de recherches biomédicales soumises aux dispositions du présent titre. Par dérogation aux dispositions de l'article L. 1123-8, les recherches cliniques portant sur l'utilisation thérapeutique de tels organes, tissus ou cellules chez l'être humain ne peuvent être mises en oeuvre qu'après autorisation du ministre chargé de la santé, après avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et de l'Etablissement français des greffes. L'autorisation peut être assortie de conditions particulières, portant notamment sur la surveillance à long terme des patients.

Des règles de bonne pratique relatives au prélèvement, à la conservation, à la transformation, au transport et à l'utilisation des organes, tissus et cellules animaux sont préparées par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé après avis de l'Etablissement français des greffes et homologuées par le ministre chargé de la santé.

Des arrêtés du ministre chargé de la santé, pris sur proposition de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, après avis de l'Etablissement français des greffes et de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments, fixent :

- les règles de bonne pratique relatives à la sélection, à la production et à l'élevage des animaux ;

- les conditions sanitaires auxquelles doivent répondre les animaux dont proviennent les organes, tissus et cellules utilisés ;
- les règles d'identification de ces animaux, organes, tissus et cellules permettant d'assurer la traçabilité des produits obtenus.

#### **Article L1125-3**

Par dérogation aux dispositions du premier alinéa de l'article L. 1123-8, les investigations cliniques portant sur des dispositifs médicaux cités à l'article L. 5211-4 ne peuvent être mises en oeuvre avant un délai de deux mois à compter de la réception de la lettre d'intention par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

#### **Article L1125-4**

Sans préjudice des dispositions de l'article L. 1125-1, les dispositions de la troisième phrase du premier alinéa de l'article L. 1123-8 ne s'appliquent pas aux protocoles des essais cliniques concernant les cellules issues du corps humain. Ces protocoles ne peuvent être réalisés que dans des établissements de santé ayant reçu l'autorisation prévue au deuxième alinéa de l'article L. 1243-4. Cette autorisation vaut pour l'application de l'article L. 1124-6.

Ces protocoles ne peuvent être mis en oeuvre qu'après avoir été autorisés par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

L'autorisation ou le refus d'autorisation est prononcé dans un délai de quatre-vingt-dix jours à compter de la réception de la demande.

La méconnaissance des dispositions précitées fonde, à tout moment, les mesures de suspension ou d'interdiction mentionnées au dernier alinéa de l'article L. 1123-8.

L'autorisation est alors suspendue ou retirée.

#### **Article L1125-5**

Les modalités d'application des dispositions du présent chapitre sont déterminées par décret en Conseil d'Etat et notamment les conditions dans lesquelles l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé autorise :

1° Les protocoles concernant les produits mentionnés à l'article L. 1261-1 et prévus à l'article L. 1125-1 ;

2° Les protocoles des essais cliniques concernant les cellules issues du corps humain prévus à l'article L. 1125-4.

## **Chapitre 6 : Dispositions pénales**

### **Article L1126-1**

*(Ordonnance n° 2000-916 du 19 septembre 2000 art. 3 Journal Officiel du 22 septembre 2003 en vigueur le 1er janvier 2002)*

Comme il est dit à l'article 223-8 du code pénal ci-après reproduit :

« Le fait de pratiquer ou de faire pratiquer sur une personne une recherche biomédicale sans avoir recueilli le consentement libre, éclairé et exprès de l'intéressé, des titulaires de l'autorité parentale ou du tuteur dans les cas prévus par les dispositions du code de la santé publique est puni de trois ans d'emprisonnement et de 45000 euros d'amende.

Les mêmes peines sont applicables lorsque la recherche biomédicale est pratiquée alors que le consentement a été retiré. »

### **Article L1126-2**

Comme il est dit à l'article 223-9 du code pénal ci-après reproduit :

« Les personnes morales peuvent être déclarées responsables pénalement, dans les conditions prévues par l'article 121-2, de l'infraction définie à l'article 223-8.

Les peines encourues par les personnes morales sont :

1° L'amende, suivant les modalités prévues par l'article 131-38 ;

2° Les peines mentionnées à l'article 131-39.

L'interdiction mentionnée au 2° de l'article 131-39 porte sur l'activité dans l'exercice de laquelle ou à l'occasion de laquelle l'infraction a été commise. »

### **Article L1126-3**

*(Ordonnance n° 2000-916 du 19 septembre 2000 art. 3 Journal Officiel du 22 septembre 2003 en vigueur le 1er janvier 2002)*

Le fait de pratiquer ou de faire pratiquer une recherche biomédicale en infraction aux dispositions des articles L. 1121-4 à L. 1121-6 et du dernier alinéa de l'article L. 1122-1 est puni de trois ans d'emprisonnement et de 45000 euros d'amende.

Les personnes physiques coupables de l'infraction prévue à l'alinéa précédent encourent également les peines suivantes :

1° L'interdiction des droits civiques, civils et de famille, suivant les modalités prévues par l'article 131-26 du code pénal ;

2° L'interdiction, pour une durée de cinq ans au plus, d'exercer l'activité professionnelle ou sociale à l'occasion de laquelle ou dans l'exercice de laquelle l'infraction a été commise ;

3° La confiscation définie à l'article 131-21 du code pénal ;

4° L'exclusion des marchés publics à titre définitif ou pour une durée de cinq ans au plus.

#### **Article L1126-4**

Les personnes morales peuvent être déclarées responsables pénalement, dans les conditions prévues par l'article 121-2 du code pénal, de l'infraction définie à l'article L. 1126-3.

Les peines encourues par les personnes morales sont :

1° L'amende, suivant les modalités prévues par l'article 131-38 du code pénal ;

2° Les peines mentionnées à l'article 131-39 du code pénal.

L'interdiction mentionnée au 2° de l'article 131-39 du code pénal porte sur l'activité dans l'exercice de laquelle ou à l'occasion de laquelle l'infraction a été commise.

#### **Article L1126-5**

*(Ordonnance n° 2000-916 du 19 septembre 2000 art. 3 Journal Officiel du 22 septembre 2003 en vigueur le 1er janvier 2002)*

Est puni d'un an d'emprisonnement et de 15000 euros d'amende le fait de pratiquer ou de faire pratiquer une recherche biomédicale :

1° Sans avoir obtenu l'avis préalable prévu par l'article L. 1123-6 ;

2° Dans des conditions contraires aux dispositions des deux premiers alinéas de l'article L. 1124-4 ;

3° Dont la réalisation a été interdite ou suspendue par le ministre chargé de la santé ou par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé pour les produits mentionnés à l'article L. 5311-1.

L'investigateur qui réalise une telle recherche en infraction aux dispositions de l'article L. 1124-6 est puni des mêmes peines.

### **Article L1126-6**

*(Ordonnance n° 2000-916 du 19 septembre 2000 art. 3 Journal Officiel du 22 septembre 2003 en vigueur le 1er janvier 2002)*

Le promoteur dont la responsabilité civile n'est pas garantie par l'assurance prévue à l'article L. 1121-7 est puni d'un an d'emprisonnement et de 15000 euros d'amende.

Le promoteur qui réalise ou fait réaliser une recherche biomédicale sans avoir transmis au ministre chargé de la santé ou à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé pour les produits mentionnés à l'article L. 5311-1 la lettre d'intention prévue à l'article L. 1123-8 est puni des mêmes peines.

### **Article L1126-7**

Par dérogation à l'article 13 de la loi des 16 et 24 août 1790 sur l'organisation judiciaire, le tribunal de grande instance est seul compétent pour statuer sur toute action en indemnisation des dommages résultant d'une recherche biomédicale ; cette action se prescrit dans les conditions prévues à l'article 2270-1 du code civil.

Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 (J.o. du 22 décembre 1988) modifiée par la loi n° 90-86 du 23 janvier 1990 (J.o. du 25 janvier 1990), la loi n° 90-549 du 2 juillet 1990 (J.o. du 5 juillet 1990), la loi n° 91-73 du 18 janvier 1991 (J.o. du 20 janvier 1991), la loi n° 92-1336 du 16 décembre 1992 (J.o. du 23 décembre 1992), la loi n° 93-5 du 4 janvier 1993 (J.o. du 5 janvier 1993), la loi n° 94-89 du 01 février 1994 (J.o. du 02 février 1994), la loi n° 94-630 du 25 juillet 1994 (J.o. du 26 juillet 1994), la loi n° 96-452 du 28 mai 1996 (J.o. du 29 mai 1996), la loi n° 98-535 du 1er juillet 1998 (J.o. du 2 juillet 1998), la loi n°2002-303 du 4 mars 2002 (J.o. du 5 mars 2002).

## **CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

### **(Nouvelle partie Réglementaire)**

#### **Article R1121-1**

Les objets ou matériels ainsi que les médicaments ou produits mentionnés à l'article R. 5123 sont fournis gratuitement, ou mis gratuitement à disposition pendant le temps de l'essai par le promoteur.

Le promoteur prend en charge les frais supplémentaires liés à d'éventuels fournitures ou examens spécifiquement requis par le protocole de l'essai.

Si la mise en oeuvre du protocole est de nature à entraîner des frais supplémentaires de fonctionnement pour un établissement public ou privé, le promoteur prend ces frais en charge.

Lorsque l'essai est réalisé dans un établissement public ou privé, la prise en charge des frais mentionnés aux deux précédents alinéas fait l'objet d'une convention conclue entre le promoteur et le représentant légal de cet établissement.

#### **Article R1121-2**

Les contrats d'assurance garantissant, dans les conditions prévues à l'article L. 1121-7, les conséquences pécuniaires de la responsabilité civile du promoteur et celle de tout intervenant ne peuvent pas déroger aux dispositions définies à la présente section, sauf dans un sens plus favorable à l'intérêt des victimes ou de leurs ayants droit.

#### **Article R1121-4**

Les contrats mentionnés à l'article R. 1121-2 ne peuvent pas stipuler des garanties d'un montant inférieur à :

- 1° 760 000 euros par victime ;
- 2° 4 600 000 euros par protocole de recherche ;
- 3° 7 600 000 euros pour l'ensemble des réclamations présentées pendant une année d'assurance au titre de plusieurs protocoles de recherche.

#### **Article R1121-5**

Les contrats mentionnés à l'article R. 1121-2 peuvent prévoir une franchise par victime.

### **Article R1121-6**

L'assureur ne peut pas opposer à la victime ou à ses ayants droit :

1° Le fait que la recherche a été réalisée alors que le consentement n'avait pas été donné dans les conditions prévues aux articles L. 1122-1 ou L. 1122-2 ou avait été retiré ;

2° La franchise prévue à l'article R. 1121-5 ;

3° La réduction proportionnelle de l'indemnité prévue à l'article L. 113-9 du code des assurances ;

4° La déchéance du contrat.

Toutefois, il peut exercer une action en remboursement des sommes versées à la victime ou à ses ayants droit et payées au lieu et place de l'assuré.

### **Article R1121-7**

La souscription des contrats mentionnés à l'article R. 1121-2 est justifiée par la production d'une attestation délivrée par l'assureur qui vaut présomption de garantie.

Ces documents comportent les mentions suivantes :

1° Les références aux dispositions législatives et réglementaires applicables ;

2° La raison sociale de l'entreprise d'assurance ;

3° Le numéro du contrat d'assurance ;

4° La dénomination et l'adresse du souscripteur du contrat ;

5° La dénomination précise de la recherche couverte par l'assurance.

## **Section 1 : Dispositions générales**

### **Sous-section 1 : Composition**

#### **Article R1123-1**

Les comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale comprennent douze membres titulaires :

1° Quatre personnes, dont au moins trois médecins, ayant une qualification et une expérience approfondie en matière de recherche biomédicale ;

2° Un médecin généraliste ;

3° Deux pharmaciens dont l'un au moins exerce dans un établissement de soins ;

4° Un infirmier ou une infirmière ;

- 5° Une personne qualifiée en raison de sa compétence à l'égard des questions d'éthique ;
- 6° Une personne qualifiée en raison de son activité dans le domaine social ;
- 7° Un psychologue ;
- 8° Une personne qualifiée en raison de sa compétence en matière juridique.

Les comités comprennent en outre douze membres suppléants satisfaisant aux mêmes conditions.

#### **Article R1123-2**

Le préfet de région dans laquelle le comité a son siège nomme pour chaque membre titulaire de chacune des catégories énumérées à l'article R. 1123-1, un membre suppléant. Ces membres sont nommés parmi les personnes figurant sur la liste mentionnée à l'article L. 1123-2.

Nul ne peut faire l'objet d'une nomination au sein d'un comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale s'il est déjà membre d'un autre comité.

#### **Article R1123-3**

Le mandat des membres des comités est de six ans. Toutefois, lors de la création d'un nouveau comité, le premier mandat des membres faisant l'objet du premier renouvellement mentionné à l'article R. 1123-4 est de trois ans.

#### **Article R1123-4**

Les comités sont renouvelés par moitié tous les trois ans.

Le premier renouvellement porte sur la moitié des membres des catégories 1 et 3, désignés par tirage au sort, ainsi que sur les membres des catégories 2, 7 et 8 mentionnées à l'article R. 1123-1. Le renouvellement suivant porte sur les autres membres des catégories 1 et 3 ainsi que sur les membres des catégories 4, 5 et 6.

#### **Article R1123-5**

En cas de vacance survenant en cours de mandat, le siège d'un membre titulaire est pourvu par son suppléant.

Le siège d'un membre suppléant devenu vacant au cours des cinq premières années de mandat est pourvu dans les conditions prévues au deuxième alinéa de l'article L. 1123-2.

Les mandats des personnes ainsi nommées prennent fin à la même date que ceux des membres remplacés.

#### **Article R1123-6**

Au-delà de trois absences consécutives, non justifiées, d'un membre titulaire aux séances du comité, le préfet de région peut mettre fin au mandat de ce membre.

#### **Article R1123-7**

Les membres titulaires et les membres suppléants élisent, parmi les membres titulaires, le président du comité à la majorité absolue des présents. Si cette majorité n'a pu être atteinte à l'issue de trois tours de scrutin, la présidence du comité est attribuée au doyen d'âge des deux candidats les mieux placés.

Un vice-président est élu dans les mêmes conditions.

Pour ces élections, le quorum est fixé aux deux tiers des membres du comité.

Si le président fait partie des catégories 1 à 4 mentionnées à l'article R. 1123-1, le vice-président est élu parmi les membres des autres catégories et inversement.

La durée du mandat du président et du vice-président est de trois ans renouvelable. Toutefois, ces mandats ne peuvent être renouvelés plus d'une fois consécutivement.

#### **Article R1123-8**

Dans chacune des huit catégories de membres mentionnées à l'article R. 1123-1, les membres suppléants peuvent remplacer tout membre titulaire de cette catégorie.

#### **Article D1123-9**

Afin d'établir la liste mentionnée au deuxième alinéa de l'article L. 1123-2, un nombre de noms au moins deux fois supérieur au nombre de membres à renouveler pour chaque catégorie énumérée à l'article R. 1123-1 est proposé :

1° Pour les médecins ou personnes qualifiées en matière de recherche médicale, par les directeurs d'unités de formation et de recherche médicales de la région, le directeur général de l'Institut national de la recherche médicale ou son représentant dans la région, ainsi que par les directeurs des principaux établissements de soins et des autres établissements ou organismes compétents en matière de formation ou de recherche biomédicale dans la région ;

2° Pour les médecins généralistes, par les présidents des conseils départementaux de l'ordre des médecins ;

3° Pour les pharmaciens, par les directeurs des principaux établissements de soins, de formation ou de recherche biomédicale dans la région, le président du conseil régional de l'ordre des pharmaciens et le président du conseil central de la section D de l'ordre national des pharmaciens ;

4° Pour les infirmiers ou infirmières, par le directeur régional des affaires sanitaires et sociales ainsi que par les directeurs d'établissements de soins de la région ;

5° Pour les personnes qualifiées en matière d'éthique, par le recteur d'académie ;

6° Pour les personnes qualifiées en raison de leur activité dans le domaine social par l'union régionale des organisations de consommateurs, l'union régionale des associations familiales, le président du comité régional des retraités et des personnes âgées ou, à défaut, le directeur régional des affaires sanitaires et sociales ;

7° Pour les psychologues, par les directeurs des principaux établissements de soins de la région et par les organisations professionnelles les plus représentatives au niveau de la région ;

8° Pour les personnes qualifiées en raison de leur compétence en matière juridique, par le premier président de la cour d'appel, le président du tribunal de grande instance, le bâtonnier du barreau près le tribunal de grande instance dans le ressort duquel siège le comité et les présidents des universités de la région.

## **Sous-section 2 : Conditions d'agrément**

### **Article R1123-10**

Le président du comité sollicite l'agrément de celui-ci auprès du ministre chargé de la santé. Sa demande est accompagnée des documents ou informations suivants :

1° Les statuts du comité ;

2° L'adresse de son siège et ses moyens prévisionnels de fonctionnement, notamment en personnel ;

3° L'identité et la qualité des membres du comité.

Le comité est agréé par arrêté du ministre chargé de la santé publié au Journal officiel de la République française.

### **Article R1123-11**

Toute modification concernant les documents ou informations mentionnés à l'article R. 1123-10 est communiquée au ministre chargé de la santé par le président du comité.

## **Sous-section 3 : Organisation et fonctionnement**

### **Article R1123-12**

Chaque comité a son siège au sein de la direction régionale des affaires sanitaires et sociales ou d'une direction départementale des affaires sanitaires et sociales.

### **Article R1123-13**

Pour être valables, les délibérations du comité requièrent la présence de six membres au moins, dont au moins quatre appartiennent aux catégories 1 à 4 mentionnées à l'article R. 1123-1 et au moins un appartenant aux autres catégories.

### **Article R1123-14**

Le comité saisi d'un projet de recherche en accuse réception à l'investigateur par lettre recommandée. Il peut entendre l'investigateur. Sur demande de ce dernier, il doit, par décision du président, soit l'entendre en comité plénier ou en comité restreint, soit le faire entendre par le rapporteur désigné. Dans ces cas, l'investigateur peut se faire accompagner par le promoteur ou son représentant mandaté à cet effet.

### **Article R1123-15**

Les séances du comité ne sont pas publiques. Le vote au scrutin secret est de droit sur demande d'un membre présent.

Les avis sont rendus à la majorité simple des membres présents, sur rapport d'un des membres du comité désigné par le président ou d'une personne qualifiée figurant sur une liste établie par le préfet de région.

En cas de vote avec partage égal des voix, le président de séance a voix prépondérante.

### **Article R1123-16**

Le délai de cinq semaines prévu à l'article L. 1123-7 commence à courir à compter de la date d'arrivée au comité d'un dossier comprenant l'ensemble des informations requises en application des articles R. 1123-24 et, le cas échéant, R. 1123-25.

Lorsque le dossier déposé au comité n'est pas complet, le comité ne peut rendre d'avis.

Le comité peut, même s'il dispose de l'ensemble des informations requises, demander à l'investigateur, dans le délai prévu à l'article L. 1123-7, les éléments d'information complémentaires qu'il estime nécessaires à l'examen du dossier. Le comité dispose alors d'un délai de trente jours à compter de la date de réception de ces pièces pour rendre son avis.

Lorsque des éléments d'information doivent être fournis au cours du déroulement de la recherche, le comité peut émettre un avis favorable sous réserve de la transmission d'informations complémentaires par l'investigateur en application de l'article L. 1123-9. Le comité peut alors maintenir ou modifier son avis dans un délai de cinq semaines à compter de la réception des pièces complémentaires.

L'avis du comité comporte les noms de l'investigateur et du promoteur, le titre de la recherche, l'indication que la recherche est avec ou sans bénéfice individuel direct et le nom des personnes ayant délibéré sur le projet.

Les dossiers, rapports, délibérations et avis sont conservés par le comité, dans des conditions assurant leur confidentialité, pendant un minimum de dix ans.

### **Article R1123-17**

Le comité communique tout avis défavorable donné à un projet de recherche au ministre chargé de la santé. Toutefois, lorsqu'il s'agit d'une recherche biomédicale portant sur des produits mentionnés à l'article L. 5311-1, le comité communique cet avis au directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

### **Article R1123-18**

L'organisation des comités est définie par des statuts types fixés par décret en Conseil d'Etat.

### **Article R1123-19**

Les modalités de fonctionnement de chaque comité sont précisées par un règlement intérieur annexé aux statuts.

## **Sous-section 4 : Financement**

### **Article R1123-20**

Le préfet de région dans laquelle le comité a son siège peut passer convention avec un établissement de santé public aux fins de donner au comité les moyens en locaux, matériels, et éventuellement en secrétariat, nécessaires pour assurer sa mission moyennant une rémunération forfaitaire versée par le comité intéressé.

### **Article R1123-21**

Le produit du droit fixe mentionné à l'article L. 1123-4 est rattaché par voie de fonds de concours au budget du ministère de la santé, qui le répartit entre les divers comités en fonction notamment de leurs charges et de leur activité. Les modalités de rattachement et de répartition sont fixées par arrêté des ministres chargés du budget et de la santé.

### **Article R1123-22**

Les fonctions de membre d'un comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale sont gratuites. Les frais, notamment de déplacement, supportés par un membre à l'occasion de sa participation aux travaux du comité lui sont remboursés sur justification.

Les rapporteurs mentionnés à l'article R. 1123-15 perçoivent une indemnité dont le montant est fixé par arrêté des ministres chargés du budget et de la santé.

### **Article R1123-23**

Avant le 31 mars de chaque année, chaque comité adresse au ministre chargé de la santé et au préfet de région un rapport d'activité et une copie de son compte financier relatifs à l'année civile précédente.

## Sous-section 5 : Informations communiquées par l'investigateur

### Article R1123-24

Avant que soit entreprise une recherche biomédicale sur l'être humain, l'investigateur unique ou coordonnateur communique au comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale dont il sollicite l'avis :

1° Des renseignements sur la nature et les modalités de la recherche :

a) L'identité du promoteur de la recherche et celle du fabricant du médicament, produit, objet ou matériel expérimenté, si ce fabricant est distinct du promoteur ;

b) Le titre et l'objectif de la recherche, en précisant s'il s'agit d'une recherche avec ou sans bénéfice individuel direct ;

c) Toutes informations utiles sur le médicament, produit, objet, matériel ou méthode expérimenté ;

d) L'identité du ou des investigateurs pressentis, leurs titres, expérience et fonctions ;

e) Une synthèse du dernier état des connaissances scientifiques requises pour la mise en oeuvre de la recherche, selon sa nature, dans les domaines chimique, technologique, pharmaceutique, biologique, pharmacologique, toxicologique et clinique, dénommées prérequis, accompagnée des références des principaux travaux exploités pour cette synthèse ;

f) Les éléments du protocole de la recherche, et notamment la méthodologie clinique, permettant au comité de se prononcer sur la pertinence générale du projet ;

g) Les informations sur le ou les lieux où la recherche se déroulera et sur les personnels et équipements prévus, permettant au comité de se prononcer sur l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en oeuvre ;

h) La nature des informations communiquées aux investigateurs ;

2° Des renseignements attestant que les garanties prévues pour les personnes qui se prêtent à la recherche sont respectées :

a) Les références des autorisations ou homologations éventuellement obtenues en France ou à l'étranger pour le médicament, produit, objet ou matériel expérimenté, ainsi que les éventuelles décisions de refus, de suspension ou de retrait de telles autorisations ou homologations ;

b) Les informations qui seront données en application de l'article L. 1122-1 et notamment :

- l'objectif de la recherche, sa méthodologie et sa durée ;

- les bénéfices attendus, les contraintes et les risques prévisibles, liés soit à la recherche soit au traitement proposé ;

- le droit pour les personnes sollicitées de refuser de participer à la recherche ou de retirer leur consentement à tout moment sans encourir aucune responsabilité ;

c) Les modalités de recueil du consentement de ces personnes, y compris le ou les documents qui leur seront remis ;

d) Une copie de l'attestation d'assurance souscrite par le promoteur de la recherche ;

3° En outre, lorsque la recherche projetée est une recherche sans bénéfice individuel direct :

a) La ou les autorisations accordées pour chaque lieu de recherches ;

b) Le montant des indemnités éventuellement dues aux personnes qui se prêteront à la recherche ;

c) La durée de la période d'exclusion.

#### **Article R1123-25**

Toute modification du projet de recherche affectant de manière substantielle les informations communiquées au comité fait l'objet d'une demande d'avis complémentaire accompagnée des justifications appropriées.

#### **Article R1123-26**

Les demandes d'avis mentionnées aux articles R. 1123-24 et R. 1123-25 sont adressées au comité par lettre recommandée avec demande d'avis de réception.

#### **Section 2 : Compétence étendue à plusieurs régions**

#### **Article R1123-27**

Lorsqu'un comité a rendu moins de trente avis au cours d'une année civile, son champ de compétence peut être élargi à une ou plusieurs régions par arrêté du ministre chargé de la santé.

#### **Section 3 : Informations communiquées par le promoteur à l'autorité administrative**

#### **Article R1123-28**

Avant de réaliser ou de faire réaliser une recherche biomédicale sur l'être humain, le promoteur de cette recherche déclare son intention au ministre chargé de la santé.

Toutefois, lorsqu'il s'agit d'une recherche biomédicale portant sur des produits mentionnés à l'article L. 5311-1, le promoteur déclare son intention au directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

Dans sa lettre d'intention, le promoteur fait connaître les éléments suivants :

- 1° Son identité ;
- 2° Le titre et l'objectif de la recherche, en précisant s'il s'agit d'une recherche avec ou sans bénéfice individuel direct ;
- 3° L'identité du ou des investigateurs pressentis, leurs titres, expérience et fonctions ;
- 4° L'identité du fabricant du médicament, produit, objet ou matériel si ce fabricant est distinct du déclarant ;
- 5° Les références des autorisations ou homologations éventuellement obtenues en France ou à l'étranger pour le médicament, produit, objet ou matériel expérimenté, ainsi que les éventuelles décisions de refus, de suspensions ou de retrait de telles autorisations ou homologations ;
- 6° S'il y a lieu, l'identité de l'importateur ;
- 7° Le ou les lieux où la recherche se déroulera et, le cas échéant, les références de la ou des autorisations accordées pour chaque lieu de recherches sans bénéfice individuel direct ;
- 8° L'avis du comité consultatif de protection des personnes consulté sur le projet en application de l'article L. 1123-6 ;
- 9° La raison sociale de l'entreprise d'assurance et le numéro du contrat souscrit par le promoteur ;
- 10° La date à laquelle il est envisagé de commencer la recherche et la durée prévue de cette dernière.

#### **Article R1123-29**

Si la recherche porte sur un médicament, un produit défini à l'article L. 5136-1 ou au 3° de l'article L. 4211-1 ou un produit ou objet contraceptif, le promoteur indique, outre les informations prévues à l'article R. 1123-28 :

- 1° La phase d'expérimentation clinique ;
- 2° Le type d'essai ;
- 3° S'il y a lieu, l'indication thérapeutique faisant l'objet de l'essai ;
- 4° La posologie du médicament ou produit étudié et, s'il y a lieu, du médicament ou produit de référence ;

- 5° La durée du traitement ;
- 6° Les principaux critères d'inclusion et le nombre prévu des personnes devant se prêter à la recherche ;
- 7° Pour le médicament ou produit étudié :
- a) Sa dénomination spéciale ou scientifique ou son nom de code ;
  - b) Sa forme pharmaceutique ;
  - c) Sa composition qualitative et quantitative, en utilisant les dénominations communes internationales lorsqu'elles existent ou, à défaut, les dénominations de la pharmacopée européenne ou française ;
  - d) La présence éventuelle d'un principe actif nouveau ;
  - e) L'indication, si elles sont connues, des classes chimique, pharmacologique et clinique auxquelles appartient le principe actif ;
  - f) Le lieu de fabrication du médicament ou produit ;
- 8° Pour un médicament ou produit de référence :
- a) Sa dénomination spéciale ou scientifique ;
  - b) Sa forme pharmaceutique ;
  - c) Sa composition qualitative et quantitative en principes actifs ;
  - d) Son lieu de fabrication ;
- 9° Pour un placebo :
- a) Sa forme pharmaceutique ;
  - b) Son lieu de fabrication.

### **Article R1123-30**

Si la recherche porte sur un matériel ou un objet autre que contraceptif, le promoteur communique, outre les informations prévues à l'article R. 1123-28 :

- 1° Les résultats des essais réalisés in vitro et chez l'animal ainsi que la synthèse des essais préalables qui auraient pu être effectués chez l'homme ;
- 2° Un résumé du protocole de la recherche ;
- 3° Les documents attestant la conformité du matériel ou de l'objet aux exigences essentielles de sécurité et de santé et, selon le cas, aux normes françaises, aux normes des communautés européennes, aux normes internationales ou, à défaut, à toute norme étrangère ;
- 4° Toutes autres informations utiles relatives au matériel ou à l'objet, à son fonctionnement et à son utilisation.

### **Article R1123-31**

Pour toute autre recherche, le promoteur communique, outre les informations prévues à l'article R. 1123-28, le protocole de la recherche et toutes informations sur le produit ou la méthode expérimentés.

### **Article R1123-32**

La lettre d'intention prévue à l'article R. 1123-28 est adressée, selon le cas, au ministre chargé de la santé ou au directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé par envoi recommandé avec demande d'avis de réception.

S'il s'agit d'une recherche sans bénéfice individuel direct dont le promoteur est le ministère de la défense, la lettre d'intention est adressée par l'intermédiaire du haut fonctionnaire de défense auprès du ministre chargé de la santé.

### **Article R1123-33**

Toute modification de la recherche affectant de manière substantielle des informations prévues ci-dessus fait l'objet d'une communication complémentaire adressée au ministre chargé de la santé ou au directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé dans la forme prévue à l'article R. 1123-32.

## **Section 4 : Recherches à caractère militaire**

### **Article R1123-34**

Lorsque le ministre de la défense estime qu'une recherche présente un caractère militaire, l'investigateur saisit un comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale dont les membres titulaires et suppléants sont habilités par le ministre de la défense dans les conditions fixées par le décret pris pour l'application de l'article 413-9 du code pénal.

## **(Partie Réglementaire - Décrets en Conseil d'Etat)**

### **Section 1 : Champ d'application et définitions**

#### **Article R665-1**

*(Décret n° 95-292 du 16 mars 1995 art. 1 Journal Officiel du 17 mars 1995)*

*(Décret n° 2004-108 du 4 février 2004 art. 1, art. 2 Journal Officiel du 6 février 2004)*

Les dispositions du présent titre sont applicables aux dispositifs médicaux définis à l'article L. 665-3.

Ces dispositifs sont destinés à être utilisés à des fins :

- 1° De diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitement ou d'atténuation d'une maladie ;
- 2° De diagnostic, de contrôle, de traitement, d'atténuation ou de compensation d'une blessure ou d'un handicap ;
- 3° D'étude, de remplacement ou de modification de l'anatomie ou d'un processus physiologique ;
- 4° De maîtrise de la conception.

#### **Article R665-2**

*(Décret n° 95-292 du 16 mars 1995 art. 1 Journal Officiel du 17 mars 1995)*

*(Décret n° 2004-108 du 4 février 2004 art. 1, art. 2 Journal Officiel du 6 février 2004)*

Pour l'application des dispositions du présent titre, les accessoires des dispositifs médicaux sont traités comme des dispositifs à part entière. Les accessoires des dispositifs implantables actifs sont traités comme des dispositifs implantables actifs.

Constitue un accessoire tout article qui est destiné principalement par son fabricant à être utilisé avec un dispositif médical afin de permettre l'utilisation de ce dispositif, conformément aux intentions de son fabricant.

### **Article R665-3**

*(Décret n° 95-292 du 16 mars 1995 art. 1 Journal Officiel du 17 mars 1995)*

*(Décret n° 2004-108 du 4 février 2004 art. 1, art. 2, art. 5 Journal Officiel du 6 février 2004)*

*(Décret n° 2004-413 du 13 mai 2004 art. 2 I Journal Officiel du 15 mai 2004)*

Les dispositifs médicaux destinés à l'administration d'un médicament sont régis par les dispositions du présent titre, sans préjudice de l'application des dispositions du livre V en ce qui concerne le médicament.

Toutefois, lorsqu'un dispositif forme avec un médicament un produit intégré exclusivement destiné à être utilisé dans l'association donnée et non réutilisable, ce produit est régi par les dispositions du livre V.

Lorsqu'un dispositif incorpore comme partie intégrante une substance qui, si elle est utilisée séparément, est susceptible d'être considérée comme un médicament au sens de l'article L. 5111-1, ce qui comprend les médicaments dérivés du sang, et qui peut agir sur le corps humain par une action accessoire à celle du dispositif, ce dispositif est régi par les dispositions du présent titre.

Lorsqu'un dispositif médical forme un ensemble indissociable avec un dispositif qui, s'il est utilisé séparément, est susceptible d'être considéré comme un dispositif médical de diagnostic in vitro au sens de l'article L. 5221-1 et dont l'action est accessoire à celle du dispositif médical, celui-ci est régi par les dispositions du présent titre, sans préjudice de l'application des dispositions du titre II en ce qui concerne le dispositif médical de diagnostic in vitro.

### **Article R665-4**

*(Décret n° 95-292 du 16 mars 1995 art. 1 Journal Officiel du 17 mars 1995)*

*(Décret n° 2004-108 du 4 février 2004 art. 1, art. 2 Journal Officiel du 6 février 2004)*

*(Décret n° 2004-413 du 13 mai 2004 art. 2 II Journal Officiel du 15 mai 2004)*

Ne sont pas régis par les dispositions du présent titre :

1° Les dispositifs destinés au diagnostic in vitro, à savoir les dispositifs consistant en un réactif, produit réactif, ensemble, instrument, appareil ou système utilisé seul ou en combinaison, destiné par le fabricant à être utilisé in vitro dans l'examen d'échantillons provenant du corps humain dans le but de fournir une information concernant des états physiologiques ou des états de santé ou de maladie ou d'anomalie congénitale ;

2° Les médicaments au sens de l'article L. 5111-1 ;

3° Les produits cosmétiques au sens de l'article L. 658-1 ;

4° Le sang humain, les produits sanguins, les cellules sanguines d'origine humaine ou les dispositifs qui contiennent au moment de leur mise sur le marché des produits sanguins labiles ou des cellules d'origine humaine ;

5° Les organes, tissus ou cellules d'origine humaine ou les produits qui incorporent des tissus ou cellules d'origine humaine ou qui en sont dérivés ;

6° Les organes, tissus ou cellules d'origine animale, sauf si, pour la fabrication d'un dispositif, on utilise un tissu d'origine animale rendu non viable ou des produits non viables dérivés de tissus d'origine animale ;

7° Les équipements qui, eu égard à leur destination principale, doivent être regardés comme des équipements de protection individuelle au sens de l'article R. 233-83-3 du code du travail.

#### **Article R665-5**

*(Décret n° 95-292 du 16 mars 1995 art. 1 Journal Officiel du 17 mars 1995)*

*(Décret n° 2002-1221 du 30 septembre 2002 art. 1 I Journal Officiel du 3 octobre 2002)*

*(Décret n° 2004-108 du 4 février 2004 art. 1, art. 2 Journal Officiel du 6 février 2004)*

Pour l'application des dispositions du présent titre :

1° On entend par " destination " l'utilisation à laquelle un dispositif médical est destiné d'après les indications fournies par le fabricant dans l'étiquetage, la notice d'instruction ou les matériels promotionnels ;

2° On entend par " mise sur le marché " :

a) La mise en vente, la vente, la mise à disposition à titre onéreux ou gratuit, la cession à quelque titre que ce soit, d'un dispositif médical autre qu'un dispositif devant faire l'objet d'investigations cliniques, qu'il soit neuf ou remis à neuf ;

b) L'importation sur le territoire douanier d'un tel dispositif, dès lors qu'il n'a pas le statut de marchandise communautaire ;

3° On entend par " fabricant " la personne physique ou morale responsable de la conception, de la fabrication, du conditionnement et de l'étiquetage d'un dispositif médical en vue de sa mise sur le marché en son nom propre, que ces opérations soient effectuées par cette personne ou pour son compte par une autre personne ;

4° On entend par "mandataire" toute personne physique ou morale établie dans un Etat membre de la Communauté européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen qui, après avoir été expressément désignée par le fabricant, agit et peut être contactée par les autorités administratives compétentes en lieu et place du fabricant en ce qui concerne les obligations que le présent livre impose à ce dernier ;

5° On entend par "distributeur" toute personne physique ou morale se livrant au stockage de dispositifs médicaux et à leur distribution ou à leur exportation, à l'exclusion de la vente au public ;

6° On entend par "mise en service" la mise à disposition de l'utilisateur final d'un dispositif médical prêt à être utilisé pour la première fois sur le marché communautaire, conformément à sa destination.

Les obligations qui s'imposent au fabricant en vertu du présent titre s'imposent également à la personne physique ou morale qui assemble, conditionne, traite, remet à neuf ou étiquette des dispositifs médicaux, ou assigne à des produits préfabriqués la destination de dispositifs médicaux, en vue de les mettre sur le marché en son nom propre. Elles ne s'appliquent pas à la personne qui, sans être fabricant au sens du 3° ci-dessus, assemble ou adapte pour un patient déterminé, conformément à leur destination, des dispositifs déjà mis sur le marché

## **CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

### **(Partie Réglementaire - Décrets en Conseil d'Etat)**

#### **Section 3 : Conditions générales de mise sur le marché et de mise en service des dispositifs médicaux**

##### **Article R665-7**

*(Décret n° 95-292 du 16 mars 1995 art. 1 Journal Officiel du 17 mars 1995)*

*(Décret n° 2004-108 du 4 février 2004 art. 1, art. 2 Journal Officiel du 6 février 2004)*

Tout dispositif médical mis sur le marché ou mis en service en France doit être conforme à celles des exigences essentielles mentionnées à l'article R. 665-12 qui lui sont applicables compte tenu de sa destination.

Cette conformité doit avoir été évaluée et certifiée soit en France, soit dans un autre Etat membre de l'Union européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen, selon les procédures prévues par la section 5 du présent chapitre ou par les dispositions transposant, dans le droit interne de l'Etat où elles ont été accomplies, les dispositions des directives 90/385/CEE du 20 juin 1990 et 93/42/CEE du 14 juin 1993 du Conseil des Communautés européennes.

##### **Article R665-8**

*(Décret n° 95-292 du 16 mars 1995 art. 1 Journal Officiel du 17 mars 1995)*

*(Décret n° 2004-108 du 4 février 2004 art. 1, art. 2 Journal Officiel du 6 février 2004)*

Tout dispositif médical mis sur le marché ou mis en service en France doit être revêtu du marquage CE attestant qu'il remplit les conditions énoncées par l'article R. 665-7.

Toutefois, le marquage CE n'est pas requis pour les dispositifs sur mesure définis à l'article R. 665-24 et pour les dispositifs devant faire l'objet d'investigations cliniques mentionnés à l'article R. 665-25.

### **Article R665-8-1**

*(Décret n° 2002-1221 du 30 septembre 2002 art. 1 II Journal Officiel du 3 octobre 2002)*

*(Décret n° 2004-108 du 4 février 2004 art. 1, art. 2 Journal Officiel du 6 février 2004)*

Les dispositifs médicaux devant faire l'objet de la communication prévue à l'article L. 5211-4 sont les dispositifs médicaux des classes II b et III résultant des règles de classification prévues à l'annexe IX du présent titre, ainsi que les dispositifs médicaux implantables actifs.

La communication mentionnée au premier alinéa est effectuée auprès du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé lors de la mise en service sur le territoire national, par les fabricants, mandataires ou distributeurs qui délivrent directement les dispositifs médicaux à l'utilisateur final. Elle comporte :

- a) La dénomination commerciale du dispositif médical ;
- b) Les nom et adresse de la personne procédant à la communication ;
- c) Un exemplaire de l'étiquetage et de la notice d'instructions du dispositif médical

mentionnés à l'annexe I du présent titre.

Pour les dispositifs médicaux dans la fabrication desquels intervient un produit d'origine animale, la communication le précise, ainsi que l'espèce d'origine.

### **Article R665-9**

*(Décret n° 95-292 du 16 mars 1995 art. 1 Journal Officiel du 17 mars 1995)*

*(Décret n° 2004-108 du 4 février 2004 art. 1, art. 2 Journal Officiel du 6 février 2004)*

La présentation, notamment lors de foires, d'expositions ou de démonstrations, de dispositifs médicaux qui ne sont pas conformes aux dispositions du présent titre est autorisée à la condition qu'un panneau visible indique clairement que ces dispositifs ne pourront être mis sur le marché ni mis en service avant leur mise en conformité.

### **Article R665-10**

*(Décret n° 95-292 du 16 mars 1995 art. 1 Journal Officiel du 17 mars 1995)*

*(Décret n° 99-145 du 4 mars 1999 art. 1 1° Journal Officiel du 5 mars 1999)*

*(Décret n° 2004-108 du 4 février 2004 art. 1, art. 2 Journal Officiel du 6 février 2004)*

Sur demande dûment justifiée, le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé peut autoriser à titre dérogatoire la mise sur le marché et la mise en service de dispositifs déterminés n'ayant pas fait l'objet des procédures de certification de conformité mentionnées à l'article R. 665-14 et dont l'utilisation est dans l'intérêt de la protection de la santé.

#### **Article R665-11**

*(Décret n° 95-292 du 16 mars 1995 art. 1 Journal Officiel du 17 mars 1995)*

*(Décret n° 2004-108 du 4 février 2004 art. 1, art. 2 Journal Officiel du 6 février 2004)*

Lors de la remise d'un dispositif médical à l'utilisateur final, les indications fournies à l'utilisateur et au patient doivent être rédigées en français.

**ANNEXE III :**

**OUTILS METHODOLOGIQUES : ENTRETIENS ET GRILLE  
D'ANALYSE DE LA PROTECTION DES PERSONNES**

## **Entretien concernant les CCPPRB**

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à cet entretien. Je vous demanderai tout d'abord l'autorisation de l'enregistrer pour en faciliter l'analyse de contenu. La transcription et l'analyse de cet entretien seront faites anonymement. Les cassettes seront entreposées au laboratoire d'éthique du PR Hervé. Cet entretien dure environ trois quarts d'heure. Vous êtes bien sûr tout à fait libre de ne pas répondre à une ou plusieurs questions.

### **Guide d'entretien :**

#### **1- Dans un premier chapitre, nous aborderons votre participation au CCPPB et la définition de la recherche biomédicale:**

Q1 Pourriez-vous me décrire en quelques mots votre situation professionnelle ?

Q2 Depuis combien d'année (s) appartenez-vous à ce CCPPRB ?

Q3 Avez-vous postulé pour y appartenir ?

Q4 Pourquoi avez-vous accepté d'y participer ?

Q5 Aviez-vous des connaissances particulières en ce domaine ? Lesquelles ?

Q6 Avez-vous éprouvé pour participer au CCPPRB le besoin de compléter vos connaissances ou d'en acquérir de nouvelles. Si oui, lesquelles ?

Q7-A Avez-vous déjà participé à une recherche biomédicale ? Q7-B Si oui, en tant que patient, investigateur, promoteur ? Q7-C Quelle en a été l'influence sur votre façon de décider dans votre CCPPRB ?

*Centre I\_I*

Q8 Pour vous, qu'est-ce une recherche biomédicale ?

Q9 Quel rôle a selon vous un CCPPRB dans la recherche biomédicale ?

Q10 Pensez-vous qu'actuellement toutes les recherches soient soumises à un CCPPRB ?

Q11 Pensez-vous qu'il existe des recherches n'ayant pas besoin d'être soumises à un CCPPRB ? si oui, lesquelles ? pourquoi ?

Q12 Sur quels critères excluriez-vous du champ de la recherche biomédicale un protocole ?

**2- Nous allons maintenant discuter sur la protection des personnes soumises à une recherche biomédicale :**

*1-si l'on considère la loi :*

Q13 Pour vous, pourquoi le législateur a voulu protéger ces personnes ?

Q14 En quoi consiste cette protection ?

*2-concernant la recherche :*

Q15 Quelles sont les dispositions principales assurant la protection des personnes que vous attendez dans un protocole de recherche?

Q16 Dans l'approbation d'un projet de recherche quel est le poids respectif des éléments scientifiques ou éthiques ?

Q17 Pourriez-vous donner quelques exemples de ces deux types d'éléments, scientifiques et éthiques ?

Q18 En quoi ces deux types d'éléments sont-ils pertinents ?

**Centre I\_\_I**

Q19 En cas d'opposition entre ces deux éléments, que préconisez-vous ?

Q20 Quels sont les risques et les dangers pour un patient d'être soumis à une recherche ?

Q21 Une recherche peut-elle apporter un bénéfice à une personne bien qu'il ne soit pas direct et individuel ?

Q22 Le bénéfice individuel direct peut-il être selon vous immédiat ?

Q23 Quelle est la place du consentement écrit dans la protection des personnes ?

Q24 Quelles sont les procédures d'accompagnement nécessaires au consentement écrit dans la protection des personnes ?

Q25 Quelle est l'utilité de demander aux expérimentateurs de définir les procédures qu'ils utilisent sur l'information et le recueil du consentement pour la recherche ?

**3- la dernière partie de cet entretien concerne plus particulièrement le fonctionnement des CCPPRB :**

Q26 Quels sont les éléments indispensables intervenant dans la discussion des protocoles au cours des séances ?

Q27 Quelles sont en général les raisons d'un avis défavorable d'emblée ?

Q28 Vous semble-t-il possible que deux CCPPRB sur un même projet donnent un avis contraire ?

Q29 Pensez-vous qu'un même protocole de recherche puisse être soumis à plusieurs CCPPRB ?

Q30 Pensez-vous que la connaissance des avis défavorables des autres CCPPRB colligés par exemple au niveau national ait un intérêt ?

*Centre I\_\_I*

Q31 Cette mesure de collection des avis défavorables serait-elle susceptible de favoriser le caractère homogène des décisions prises par les différents CCPPRB ?

Q32 Pouvez-vous me décrire brièvement les procédures utilisées dans la conduite des débats et la prise de la décision au sein du CCPPRB ?

Q33 Avez-vous recours au vote?

Q34 Pensez-vous que tous les membres du CCPPRB participent et orientent le débat de manière identique ?

Q35-A Faites-vous souvent appel à un expert ? Q35-B Que vous apporte-t-il ? Q35-C Comment cet expert est-il choisi ?

Q35-D Participe-t-il à la discussion ? Q35-E Si non, comment et par qui est présenté son rapport ?

Q36 Pensez-vous que l'avis de l'expert ou du rapporteur exerce une influence importante sur les décisions du CCPPRB ?

Q37-A L'investigateur ou le promoteur participe-t-il aux réunions ? Q37-B A votre avis, leur présence influence-t-il les décisions ? si oui, de quelle manière ?

Q38 En quoi l'existence d'un CCPPRB protège-t-elle actuellement les personnes se prêtant à la recherche biomédicale ?

Q39 Dans le fonctionnement actuel des CCPPRB, des éléments vous paraissent-ils devoir être modifiés pour mieux assurer la protection des personnes ?

*Centre I\_\_I*

Grille d'analyse pour les rapports et les séances

**1. Évaluation globale du dossier déposé :**

**N° du dossier :**

<b>Critères</b>	<b>Oui</b>	<b>Non</b>	<b>Remarques</b>
S'agit-il d'un nouveau dossier ? ou d'un amendement ? Si oui mettre le N° de réf. du dossier initial			
Le dossier était-il complet ? Si non, pièce manquante			
Nombre de rapports			
Choix des rapporteurs ? 1- monde scientifique 2- société civile			
Nombre d'experts (Spécialité)			
Type d'avis rendu : 1- Avis favorable, 2- conditionnel, 3- défavorable			
Délai d'obtention de l'avis : 1- Avis d'emblée, 2- demande d'information (s), 3- demande de correction (s), 4- Type de correction (s)			
Signalement ou non d'événements graves, indésirables en cours de protocole			
Existence d'un suivi du projet, le promoteur ou l'investigateur ont-ils repris contact ?			

*Centre I\_I*

## 2. Analyse des rapports émis par les rapporteurs

### Études des critères dits administratifs

Critères	Présence	Intermédiaire	Absence	Problèmes rencontrés
Compétence de l'investigateur				
Conformité de l'assurance souscrite Type de non-conformité : date de recherche  plafond de prime Nombre de sujet inclus		Non conforme		
<b>Promoteur :</b>		conditionnel		en attente

### Études des critères dits scientifiques :

Critères	Présence	Intermédiaire	Absence	Notes complémentaires
<b>Pré requis</b> Données de toxicologies  Données de mutagenèse	Bien définis	Mal définis	Non définis	
Méthodologie	Adaptée		Non adaptée	
Nombre de sujets nécessaires	Adaptée		Non adaptée	
Critères <b>d'exclusion</b>	bien définis	mal définis	non définis	
Critères <b>d'inclusion</b>	bien définis	mal définis	non définis	

*Centre I\_I*

Justification du placebo	Existante	Pas d'info	Non existante	
Méthode calcul intermédiaire Si existante : Planification des analyses intermédiaires Pertinence des statistiques	Existante	Pas d'info	Non existante	
Règles d'arrêt précoce	Existante	Pas d'info	Non existante	

<b>Critères</b>	<b>Présence</b>	<b>Intermédiaire</b>	<b>Absence</b>	<b>Problèmes rencontrés</b>
Qualité méthodologique				
Intérêt thérapeutique de la Recherche				
Intérêt scientifique de la Recherche				
Autres				

Études des critères dits “ éthiques ”

*1/ Évaluation des critères de consentement*

<b>Critères</b>	<b>Présence</b>	Intermédiaire	<b>Absence</b>	Problèmes rencontrés
Feuille d'information <b>Compréhensible</b> Contenu adapté Complet Type d'informations manquantes	oui	moyen	non	
risques  contraintes				
Formulaire de consentement Compréhensible Contenu adapté Complet  Type d'informations manquantes	oui	moyen	non	
Modalité du recueil du consentement :  Temps d'explication  Types d'explication prévue	Prévue		Non prévue	
Droit au retrait " <i>sans en courir de responsabilité</i> "				

*Centre I\_I*

**2/ Évaluation des critères liés au rapport bénéfice/risque**

<b>Critères</b>	<b>Présence</b>	Intermédiaire	<b>Absence</b>	Problèmes rencontrés
Type d'évaluation du rapport				
Retrait après randomisation en cas de besoin				
Sécurité du produit, innocuité				
Évaluation du risque au niveau individuel				
Évaluation du risque au niveau collectif				
Adéquation des moyens mis en œuvre pour réaliser la recherche				

**3/ Évaluation des critères de qualification de la recherche**

*avec ou sans bénéfice individuel direct (SBID versus BID)*

<b>Critères</b>	oui	non	Problèmes rencontrés
Type de Qualification			
Qualification appropriée			
Discussion Critères évoqués			

**Centre I\_I**

*4/ Adéquation des moyens*

Critères	oui	non	Problèmes rencontrés
Adéquation des moyens			
Vérification de la sécurité du produit			

*Centre I\_I*

**ANNEXE IV:**

**GRILLE DE RECEUIL DES DONNEES CONCERNANT  
LE FONCTIONNEMENT THEORIQUE DES COMITES**

## Réunions des CCPPRB

### Évaluation des procédures : discussion + décision = Avis et Fondements

#### Grille d'évaluation des procédures

Y a-t-il des réunions hors étude de dossiers pour la sensibilisation à la réflexion sur l'éthique ou pour la formation scientifique, juridique (ou autre) des membres

Quels sont les documents que vous donnez aux nouveaux membres?

La fréquence des réunions par an :

Nombre de dossiers/séance, par an :

Nombre d'amendements / dossier :

% de dossiers acceptés d'emblée :

Présence des membres en séance :

Répartition de la présence des titulaires et suppléants (les suppléants assistent-ils aux réunions) :

Les membres des CCPPRB ont-ils avant les séances les protocoles ?

#### **Pour les rapports,**

Qui fait le choix des rapporteurs ?

Combien de rapporteurs sont nommés par séance?

Comment se fait la répartition entre les membres scientifiques et non scientifiques ?

Donnent-ils aux membres leur rapport ?

Y a t-il un rapport écrit à la suite de chaque séance ?

Les membres utilisent-ils des grilles de références pour évaluer les protocoles? Lesquels ?

Les investigateurs ou les promoteurs sont-ils présents lors des séances ? Si oui, qui les invitent ?

*Centre I\_I*

**COMPOSITION DES MEMBRES : (T : titulaires, S : suppléant) sexe (H=homme  
F=femme ; ancienneté à noter en nombre d'années ; assiduité notée 0, +, ++, +++, +++++ et si  
O préciser depuis quand le membre ne vient plus)**

**GROUPE 1** qualifiés en recherche dont 3 médecins

	PROFESSION et lieux d'exercice	âge	sexe	Ancienneté au CCPPRB	Assiduité aux séances
T1					
T2					
T3					
T4					
S1					
S2					
S3					
S4					

**GROUPE 2** : 1 médecin généraliste

	Lieux d'exercice	âge	sexe	Ancienneté au CCPPRB	Assiduité aux séances
T1					
S1					

*Centre I\_I*

**GROUPE 3 : 2 pharmaciens dont 1 hospitalier**

	Lieux d'exercice	âge	sexe	Ancienneté au CCPPRB	Assiduité aux séances
T1					
T2					
S1					
S2					

**GROUPE 4 : 1 infirmier (e)**

	Lieux d'exercice	âge	sexe	Ancienneté au CCPPRB	Assiduité aux séances
T1					
S1					

*Centre I\_I*

**GROUPE 5 : 1 personne chargée des questions éthiques**

	PROFESSION et lieux d'exercice	âge	sexe	Ancienneté au CCPPRB	Assiduité aux séances
T1					
S1					

**GROUPE 6 : 1 personne chargée des questions sociales**

	PROFESSION et lieux d'exercice	âge	sexe	Ancienneté au CCPPRB	Assiduité aux séances
T1					
S1					

*Centre I\_I*

**GROUPE 7 : 1 psychologue**

	Lieux d'exercice	âge	sexe	Ancienneté au CCPPRB	Assiduité aux séances
T1					
S1					

**GROUPE 8 : 1 juriste**

	PROFESSION Et lieux d'exercice	âge	sexe	Ancienneté au CCPPRB	Assiduité aux séances
T1					
S1					

*Centre I\_I*

**ANNEXE V :**

**RESULTATS DES ENTRETIENS**

Remarque préliminaire : les présidents sont dans le groupe 1 (G1), les membres scientifiques sont dans le groupe 2 (G2), les membres non scientifiques sont dans le groupe 3 (G3).

*La première partie de l'entretien concerne le corpus de connaissance personnelle ou acquis par les membres des CCPPRB leur permettant de définir la recherche biomédicale*

**Q1 Pourriez-vous me décrire en quelques mots votre situation professionnelle ?**

Dans le G1, les présidents travaillent tous à l'hôpital en médecine interne (n=4), oncologie (n=3), santé publique avec formation en méthodologie (n=3), chirurgien (n=3), médecine légale (n=2), réanimation (n=2), pharmacien (n=2). Leurs grades hospitaliers sont Professeurs des Universités (n=9), Maîtres de Conférence (n=4), Praticiens Hospitaliers (n=6).

Dans le G2, 8 membres sont du groupe 1 selon la loi donc compétent en matière de recherche biomédicale, 4 sont médecins généralistes du groupe 2 et 7 pharmaciens du groupe 3.

12 membres travaillent à l'hôpital en tant que pharmaciens (n=7), biologistes hospitaliers (n=3), méthodologistes (n=2) ; 3 sont des chercheurs travaillant dans des institutions telle que l'INSERM. Les grades des douze personnels hospitaliers sont : Professeurs des Universités (n=3), Praticiens Hospitaliers (n=9).

Dans le G3, les membres non scientifiques sont :

- du groupe 5 soit du groupe des personnes compétentes en matière d'éthique (n=6) : ils sont : dentiste de profession et appartenant à un courant de pensée (n=2), philosophe et enseignant en matière d'éthique de la recherche (n=1), scientifiques mais reconnus localement pour leur « sagesse » (n=3)
- du groupe 6 soit du groupe des personnes compétentes en matière sociale (n=7) : ils travaillent comme assistante sociale hospitalière (n=1), ou appartiennent à une association d'ordre familial (n=5). Une personne de ce groupe était antérieurement biologiste puis en tant que retraitée a adhéré à une association (n=1).
- du groupe 7, psychologues (n= 4)
- du groupe 8, loi (n=2).

### Q2 Depuis combien d'année (s) appartenez-vous à ce CCPPRB ?

Le nombre d'année d'ancienneté va de 1 à 12 (médiane: 6) (G1 de 2 à 11, médiane: 6, G2 de 2 à 11, médiane : 5, G3 de 1 à 12, médiane: 6)

### Q3 Avez-vous postulé pour y appartenir ?

Trois modalités d'arrivée au CCPPRB se retrouvent :

- une demande volontaire (n=23 avec G1=5, G2=11 et G3=7)
- un tirage au sort sans demande volontaire (n=23 avec G1=8, G2=7 et G3=8)
- une demande volontaire associée d'une cooptation (n=11 avec G1=6, G2=1 et G3=4). La cooptation a été le fait soit d'un membre du CCPPRB (n=6), soit du président du CCPPRB (n=2), soit d'un supérieur hiérarchique du service dans lequel ils travaillent (n=3).

### Q4 Pourquoi avez-vous accepté d'y participer ?

Les différentes motivations sont présentées sous la forme d'un tableau (une réponse par membre):

	<b>total</b>	Présidents	Membres scientifiques	Membres non scientifiques
par intérêt pour la recherche biomédicale	<b>29</b>	11	11	7
par intérêt pour la recherche dans son domaine d'activité professionnelle	<b>17</b>	7	7	3
pour l'importance d'avoir des non médecins représentant les malades au sein des CCPPRB	<b>6</b>	0	0	6
parce qu'on me l'a demandé	<b>4</b>	1	1	2
par intérêt pour la médecine suite à des soins chez des membres de ma famille	<b>1</b>	0	0	1

### **Q5 Aviez-vous des connaissances particulières en ce domaine ? Lesquelles ?**

Les connaissances des membres étaient d'ordre :

- théorique (n=14 avec G1=6, G2=5 et G3=3)
- pratique avec des membres qui avaient eux mêmes écrits et soumis des protocoles (n=26 avec G1=11, G2=13 et G3=2) (**p<0,01**).

17 membres n'avaient pas de connaissance dans la recherche biomédicale (avec G1=2, G2=1 et G3=14).

### **Q6 Avez-vous éprouvé pour participer au CCPPRB le besoin de compléter vos connaissances ou d'en acquérir de nouvelles. Si oui, lesquelles ?**

- 12 membres n'ont pas éprouvé le besoin de compléter leurs connaissances (p<0,01). Les raisons sont différentes selon les membres scientifiques (G1 et G2) et les non scientifiques (G3): les membres scientifiques (G1=3, G2=3) estiment avoir acquis par leur métier un corpus de connaissances suffisant; les membres non scientifiques trouvent que les séances du comité constituent une formation continue (G3=6).

- 45 personnes ont effectué une démarche personnelle de formation (réponses multiples) :

- en se formant soi-même par la lecture de documents écrit pour 41 personnes. Les documents cités sont (les réponses peuvent être multiples) : la loi Huriet (n=28 avec G1=12, G2=5 et G3=11 p<0,05), des textes d'éthique (n=9 avec G1=6, G2=3 et G3=0), des articles médicaux (n=9 avec G1=3, G2=4 et G3=2)
- en bénéficiant d'une formation orale pour 4 personnes soit par les congrès de la CNCP (G1=1, G2=2) soit par une formation avant les séances des comités (G3=2).

### **Q7-A Avez-vous déjà participé à une recherche biomédicale ? Q7-B Si oui, en tant que patient, investigateur, promoteur ? (p<0,01)**

- 17 personnes n'ont jamais participé à une recherche (G1=0, G2=4, G3=13).

- 40 personnes ont participé à une recherche : 23 en tant qu'investigateur (G1=10, G2=10, G3=3), 5 en tant qu'investigateur et promoteur (G1=3, G2=2, G3=0), 4 en tant que patient (G1=1, G2=0, G3=3), 4 en tant que pharmacien (G1=2, G2=2, G3=0), 3 en tant que patient et investigateur (G1=2, G2=1, G3=0),

- 1 président a participé en tant que patient, investigateur et promoteur.

### **Q7-C Quelle en a été l'influence sur votre façon de décider dans votre CCPPRB ?**

Pour 21 personnes, le fait d'avoir participé à une recherche biomédicale a permis une meilleure connaissance (n= 21) de :

- la difficulté d'écrire un protocole (n=9 avec G1=5, G2=2, G3=2),
- des contraintes d'une recherche sur les patients (n=7 avec G1=4, G2=2, G3=1),
- la difficulté d'effectuer une recherche biomédicale (n=5 avec G1=2, G2=3, G3=0),
- de la loi Huriet (n=2 avec G1=1, G2=1).

Pour 17 personnes, le fait d'avoir participé à une recherche biomédicale n'a entraîné aucune influence (G1=7, G2=7, G3=2).

### **Q8 Pour vous, qu'est-ce une recherche biomédicale ?**

Les personnes interrogées toutes catégories confondues définissent la recherche biomédicale de trois façons: la recherche biomédicale est toute étude effectuée pour :

8-1- répondre à une question sur l'être humain par exemple physiologique (n=22 avec G1=10, G2=7, G3=5 avec  $p < 0,05$ )

8-2- augmenter la connaissance des mécanismes des maladies (n=12 avec G1=4, G2=4 et G3=4)

8-3- améliorer les soins et la prise en charge des malades (n=9 avec G1=0, G2=1 et G3=8).

Dix membres donnent une réponse double (G1=3, G2=5 et G3=2): répondre à une question sur l'être humain et augmenter la connaissance des mécanismes des maladies. Trois membres donnent comme réponse double : augmenter la connaissance de l'être humain et la prise en charge des malades (G1=1, G2=2, G3=0).

Un des présidents interrogés précise que pour lui toute pratique pour laquelle il n'y a pas eu de consensus constitue de fait une recherche puisqu'elle doit être validée.

### **Q9 Quel rôle a selon vous un CCPPRB dans la recherche biomédicale ?**

Le CCPPRB a pour rôle (les réponses sont multiples)

- de veiller au respect de la protection des personnes participant aux recherches biomédicales comme le définit la loi pour 40 personnes (G1=11, G2=15, G3=14)
- de valider les protocoles de recherche en s'assurant qu'ils respectent à la fois des critères scientifiques et éthiques nécessaires à cette protection pour 25 personnes (G1=9, G2=11, G3=5) ( $p=0,03$ )

- d'être un garde-fou extérieur car les chercheurs sont pris par leur envie d'effectuer une recherche et peuvent perdre leur objectivité pour 16 personnes (G1=5, G2=5, G3=6)
- de faire en sorte que l'information soit adaptée à la compréhension des personnes qui participent à la recherche selon leur niveau de compréhension pour 14 personnes (G1=6, G2=5, G3=3)
- d'aider les investigateurs dans la rédaction des protocoles de recherche pour 10 personnes (G1=6, G2=2, G3=2).

**Q10 Pensez-vous qu'actuellement toutes les recherches soient soumises à un CCPPRB ?**

7 membres (G1=1, G2=3, G3=3) pensent que toutes les recherches sont soumises aux CCPPRB. 2 membres scientifiques mentionnent comme raison que l'agrément des CCPPRB est nécessaire aux promoteurs et aux investigateurs notamment pour publier.

49 membres pensent que toutes les recherches ne sont pas soumises à un CCPPRB (G1=18, G2=16, G3=15) ( $p=0,02$  quand scientifiques versus non scientifiques) :

- 17 membres ne donnent pas d'arguments (G1=6, G2=4, G3=7)
- 29 membres donnent comme réponse (G1=12, G2=9, G3=8):
  - les recherches hors médicament telles que l'épidémiologie, la chirurgie, la psychologie et les dispositifs médicaux ne sont pas forcément soumises pour 10 personnes (G1=3, G2=4, G3=3)
  - il y a une méconnaissance de la loi par les chercheurs qui est en train de s'améliorer car les CCPPRB voient le nombre de leurs protocoles augmenter pour 7 personnes (G1=4, G2=2, G3=1)
  - la loi française est trop lourde ce qui est un frein pour 6 personnes (G1=3, G2=2, G3=0)
  - les chercheurs effectuent des phases de pré recherche sur quelques personnes pour voir si il y a lieu d'effectuer une recherche sur un nombre de personnes plus important serait valable pour 3 personnes (G1=0, G2=2, G3=1)
  - certaines institutions ont leurs propres comités et ne passent pas ensuite devant un CCPPRB pour 1 membre non scientifique
  - il y a des comparaisons entre des traitements connus qui ne sont pas soumis au CCPPRB pour 1 membre non scientifique

- seules les recherches qui nécessitent d'être publiées sont soumises à un CCPPRB pour 5 personnes (G1= 3, G2=1, G3=1) ;
- 1 président donne une réponse double (méconnaissance par les chercheurs et lourdeur de la réglementation française)
- 2 membres scientifiques donnent aussi une réponse double (échappent à la loi les recherches hors médicaments et celles effectuées dans le but de comparer deux traitements connus).

1 membre non scientifique ne sait pas si toutes les recherches pratiquées sur l'être humain sont soumises à un CCPPRB.

**Q11 Pensez-vous qu'il existe des recherches n'ayant pas besoin d'être soumises à un CCPPRB ? Q si oui, lesquelles ? Q pourquoi ?**

13 membres pensent que toute recherche doit passer devant un CCPPRB (G1=4, G2=2, G3=7) (**p=0,03**)

1 membre scientifique et 2 membres non scientifiques savent que certains dossiers ne passent pas devant les CCPPRB mais ne sauraient pas dire les limites de la recherche biomédicale.

40 membres pensent que il y a des recherches n'ayant pas besoin d'être soumises à un CCPPRB (G1=15, G2=16, G3=9). Les études ne nécessitant pas d'être soumis seraient :

- les enquêtes prospectives et rétrospectives sans prélèvements supplémentaires pour 27 personnes (G1=11, G2=11, G3=5) ( $p=0,024$  quand scientifiques versus non scientifiques)
- les études où il n'y a pas de prélèvements en plus (les recherches sur un fond de tube sont possibles) pour 5 personnes (G1=1, G2=3, G3=1)
- les études où il n'y a pas d'atteinte ni à l'intégrité psychologique et physique même si c'est une prise de sang pour 4 personnes (G1=1, G2=1, G3=2)
- les techniques chirurgicales et les dispositifs médicaux pour 3 personnes (G1=2, G2=1, G3=0)
- la cosmétologie pour 3 personnes (G1=1, G2=1, G3=1)

Pour 1 président, ce sont aux comités de délimiter les limites de la recherche biomédicale et ces limites peuvent en effet être variable d'un comité à l'autre.

Pour informations, des membres donnent une réponse double : les recherches seraient exclues  
- pour les dispositifs médicaux et/ou chirurgicaux et pour la cosmétologie pour 1 président et 1 membre scientifique

- pour les dispositifs médicaux et/ou chirurgicaux et pour les enquêtes prospectives et rétrospectives sans prélèvements en plus

## **Q12 Sur quels critères excluriez-vous du champ de la recherche biomédicale un protocole ?**

Trois grands groupes de réponses se dégagent. Les comparaisons statistiques ont été effectuées entre les scientifiques (G1 et G2) et les non scientifiques (G3).

10-1 15 membres estiment qu'aucun protocole de recherche ne doit être exclu (avec G1=5, G2=2, G3=8) avec  $p=0,05$

10-2 34 membres pensent que certains critères dans un protocole de recherche entraîne une exclusion de cette recherche hors du cadre de la loi avec  $p=0,02$ . Ainsi, un protocole peut être exclu si :

- il induit une prise en charge médicale ne différant pas de la prise en charge habituelle avec les mêmes types d'examen complémentaires, le même type d'hospitalisation et les mêmes contraintes (n=7 avec G1=2, G2=4, G3=1) ( $p<0,01$ )

- il ne comporte pas de geste invasif quel qu'il soit pour la personne (n=11 avec G1=5, G2=3, G3=3  $p<0,05$ )

- il ne comporte pas d'autre geste invasif qu'une simple prise de sang (n=5 avec G1=1, G2=2, G3=2)

- 11 membres (G1=6, G2=5, G3=0) donnent une réponse double : ils sont d'accord d'exclure du champ de la recherche des protocoles qui ne contiennent pas de geste invasif et n'entraînent pas de prise en charge médicale différente de la prise en charge habituelle.

10-3 Enfin, 8 membres n'ont pas répondu directement à la question posée (G1=0, G2=3, G3=5) avec  $p=0,05$ .

*La deuxième partie aborde la protection des personnes se prêtant à une recherche biomédicale*

**Q13 Pour vous, pourquoi le législateur a voulu protéger ces personnes ?**

Les causes de la législation française sont (réponses multiples fréquentes):

- pour informer les personnes car auparavant il y avait des recherches menées sans forcément de risque (n=19 avec G1=7, G2=5, G3=7)
- pour arrêter des abus antérieurs qui ont été délétères pour les personnes (n=15 avec G1=5, G2=6, G3=4)
- pour encadrer la recherche dans un cadre permettant la protection des personnes qui s'y prêtent (n=13 avec G1=4, G2=5, G3=4)
- pour combler un vide juridique notamment pour les obtentions des autorisations de mise sur le marché (n=12 avec G1=5, G2=4, G3=3)
- pour améliorer la qualité de la recherche (n=6 avec G1=3, G2=1, G3=2)
- pour introduire une instance extérieure car les patients sont forcément vulnérables face aux médecins (n=6 avec G1=1, G2=3, G3=2)
- pour avoir un tiers extérieur pour freiner les médecins qui cherchent à tout prix à publier (n=4 avec G1=1, G2=2, G3=1)
- pour promouvoir la recherche biomédicale dans des conditions de sécurité maximales (n=2 avec G1=1, G2=0, G3=1)

## Q14 En quoi consiste cette protection ?

Les critères les plus fréquemment cités sont :

	président	membre scientifique	membre non scientifique	<b>totaux</b>
existence promoteur	0	0	0	<b>0</b>
assurance	6	1	2	<b>9</b>
compétence investigateur	1	0	0	<b>1</b>
<b>Total des critères administratifs</b>	<b>7</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>10</b>
pré requis	4	2	2	<b>8</b>
méthodologie	4	3	4	<b>11</b>
nombre de sujets	0	0	0	<b>0</b>
critères inclusion et exclusion	0	0	0	<b>0</b>
arrêt précoce	0	0	0	<b>0</b>
intérêt thérapeutique	2	0	1	<b>3</b>
<b>Total des critères scientifiques</b>	<b>12</b>	<b>5</b>	<b>7</b>	<b>24</b>
<b>lettre d'information</b>	<b>12</b>	<b>10</b>	<b>13</b>	<b>35</b>
consentement adapté	6	4	3	<b>13</b>
B/R >1	6	8	5	<b>19</b>
sécurité du produit	2	0	0	<b>2</b>
qualification BID/SBID	1	0	0	<b>1</b>
adéquation des moyens	2	0	3	<b>5</b>
<i>soumission au CCPPRB (analyse des critères scientifiques et éthiques)</i>	5	3	3	<b>11</b>
<i>respect de la dignité</i>	2	0	0	<b>2</b>
<i>rémunération correcte</i>	0	1	1	<b>2</b>
<i>pas d'atteinte intégrité physique ou psychique</i>	0	0	1	<b>1</b>
<b>Total des critères éthiques</b>	<b>36</b>	<b>26</b>	<b>28</b>	<b>90</b>

**Q15 Quelles sont les dispositions principales assurant la protection des personnes que vous attendez dans un protocole de recherche?**

Les critères sont :

	président	membre scientifique	membre non scientifique	<b>totaux</b>
existence promoteur	2	1	2	<b>5</b>
assurance	7	2	4	<b>13</b>
compétence investigateur	4	4	5	<b>13</b>
pré requis	9	7	6	<b>22</b>
<b>Total critères administratifs</b>	<b>22</b>	<b>14</b>	<b>17</b>	<b>53</b>
méthodologie	9	11	7	<b>27</b>
nombre de sujets	0	1	1	<b>2</b>
critères inclusion et exclusion	0	2	2	<b>4</b>
arrêt précoce	2	2	2	<b>6</b>
intérêt thérapeutique	4	2	1	<b>7</b>
intérêt scientifique	3	1	1	<b>5</b>
<b>Total critères scientifiques</b>	<b>18</b>	<b>19</b>	<b>14</b>	<b>51</b>
<b>lettre d'information</b>	<b>14</b>	<b>15</b>	<b>14</b>	<b>43</b>
consentement adapté	5	7	7	<b>19</b>
B/R >1	9	12	6	<b>27</b>
sécurité du produit	3	2	0	<b>5</b>
qualification BID/SBID	3	2	0	<b>5</b>
adéquation des moyens	4	3	3	<b>10</b>
avoir un CCPPRB complet qui permet une analyse multidisciplinaire	1	0	2	<b>3</b>
respect de l'intégrité physique et psychique	1	0	2	<b>3</b>
connaissance de la loi par les investigateurs et promoteurs	1	0	2	<b>3</b>
<b>Total critères éthiques</b>	<b>41</b>	<b>41</b>	<b>36</b>	<b>118</b>

### **Q16 Dans l'approbation d'un projet de recherche quel est le poids respectif des éléments scientifiques ou éthiques ?**

Les réponses ont été :

- les critères scientifiques et éthiques sont de poids égaux pour 38 membres (G1=14, G2=10, G3=14) ; 9 membres mentionnent qu'il existe une chronologie : les éléments scientifiques doivent d'abord être validés avant de regarder les éléments éthiques (G1=3, G2=4, G3=2)
  - pour 9 membres, l'éthique a un poids plus important car les protocoles sont généralement bien scientifiquement (G1=3, G2=5, G3=1)
  - pour 5 membres, les critères scientifiques priment car les membres scientifiques sont plus nombreux (G1=0, G2=1, G3=4)
  - 3 membres mentionnent que le poids des éléments scientifiques et éthiques dépend des projets (G1=1, G2=2, G3=0).
- 2 membres donnent des réponses hors sujet (G1=1, G2=1, G3=0).

### **Q17 Pourriez-vous donner quelques exemples de ces deux types d'éléments, scientifiques et éthiques ?**

Les exemples donnés pour les éléments scientifiques sont (réponses multiples)

- la méthodologie (n=37 avec G1=13, G2=14, G3=10)
  - la pertinence de la recherche pour l'avancée des connaissances (n=21 avec G1=4, G2=6, G3=11) (**p=0,02**)
  - les pré requis (n=15 avec G1=10, G2=3, G3=2) (**p=0,05**)
  - l'évaluation du rapport bénéfice/risque pour qu'il soit supérieur à 1 pour 2 présidents
  - le fait que le protocole soit effectué en situation d'incertitude pour 1 président
  - la qualité des investigateurs et des moyens mis à disposition (G1=0, G2=1, G3=2)
- 4 membres donnent des réponses hors sujet (G1=1, G2=1, G3=2).

Les exemples donnés pour les éléments éthiques sont (réponses multiples) :

- la protection des personnes (n=18 avec G1=5, G2=8, G3=5)
- l'évaluation du rapport bénéfice/risque pour qu'il soit supérieur à 1 (n =18 avec G1=6, G2=7, G3=5)
- une lettre d'information et de consentement adaptée à la population étudiée (n=14 avec G1=6, G2=6, G3=2)

- la discussion en séance concernant la pertinence de la recherche (n=7 avec G1=4, G2=1, G3=2)
- l'atteinte à la dignité des personnes (n=6 avec G1=3, G2=2, G3=1)
- les contraintes exercées sur les participants (n=5 avec G1=0, G2=2, G3=3)
- la qualité des investigateurs et des moyens mis à disposition (n=5 avec G1=4, G2=0, G3=1)
- l'assurance pour 1 membre non scientifique.

4 membres donnent des réponses hors sujet (G1=1, G2=1, G3=2).

### **Q18 En quoi ces deux types d'éléments sont-ils pertinents ?**

22 membres pensent que l'évidence des critères est immédiate dans leur énoncé même et qu'ils n'ont pas besoin de donner plus d'explication (n=22 avec G1=11, G2=7, G3=4).

22 membres pensent qu'ils sont indissociables et inscrits dans la loi (n=22 avec G1=5, G2=7, G3=10).

10 membres pensent qu'ils sont complémentaires (n=10 avec G1=3, G2=3, G3=4).

3 membres répondent hors sujet (G1=0, G2=2, G3=1).

### **Q19 En cas d'opposition entre ces deux éléments, que préconisez-vous ?**

Les solutions en cas d'opposition entre les éléments scientifiques et éthiques sont :

- on discute avec l'investigateur pour modifier le protocole car pour qu'un protocole puisse être accepté, il ne faut pas d'opposition entre les deux éléments (n=46 avec G1=15, G2=16, G3=15)
- l'éthique prime (n=6 avec G1=2, G2=1, G3=3)
- il n'y a pas d'opposition possible: on regarde les éléments scientifiques et s'ils ne sont pas corrects, on discute avec l'investigateur pour changer le protocole avant d'aborder la question éthique pour 1 président
- 1 président mentionne qu'il n'a jamais eu le cas
- le comité fait appel à un expert pour 1 membre non scientifique
- on vote pour 1 membre scientifique
- 1 membre scientifique explique : si le protocole est scientifiquement bien et qu'il y a des problèmes sur les éléments éthiques, le comité n'accepte pas le protocole et demande des modifications ; si le protocole est scientifiquement moyen (par exemple l'intérêt de l'étude n'est pas forcément visible) et que les critères éthiques sont respectés, le comité émet

quelques remarques scientifiques et accepte le protocole car sa mission sur les plans scientifiques est moins claire.

**Q20 Quels sont les risques et les dangers pour un patient d'être soumis à une recherche ?**

Les risques et les dangers : (les réponses peuvent être multiples):

- ils sont très variables d'ordre physique et psychique et on ne peut standardiser (n=28 avec G1=8, G2=10, G3=10)
- il existe les risques prévisibles et ceux inattendus (n=19 avec G1=7, G2=6, G3=6)
- le patient peut ne pas avoir le bénéfice escompté et il peut s'aggraver (n=7 avec G1=2, G2=4, G3=1)
- ils peuvent être mal compris et mal évalués soit par le patient soit par l'investigateur (n=4 avec G1=3, G2=0, G3=1)
- la personne peut se sentir incapable de refuser étant donné l'asymétrie de la relation lui et l'investigateur (n=3 avec G1=1, G2=2, G3=0)

Pour 5 membres, il n'y a pas plus de risques en effectuant des soins que en effectuant une recherche (n=5 avec G1=1, G2=2, G3=2)

Un membre non scientifique ne répond pas à la question.

**Q21 Une recherche peut-elle apporter un bénéfice à une personne bien qu'il ne soit pas direct et individuel ?**

39 membres pensent qu'un participant peut avoir un bénéfice à participer à une étude sans à bénéfice individuel direct.

Ce bénéfice serait (réponses multiples possibles):

- réel car lorsqu'on participe à une recherche on est mieux suivi cliniquement et on améliore son pronostic (n=15 avec G1=8, G2=3, G3=4)
- supputé par le patient car il a alors l'impression d'être utile pour la science et la société (n=12 avec G1=4, G2=3, G3=5)
- supputé par le patient car lorsqu'il est dans un protocole de recherche, il a l'impression d'être mieux suivi (n=8 avec G1=2, G2=2, G3=4)

- futur car la personne peut être ensuite atteinte de la pathologie pour laquelle il a testé un traitement et peut ensuite en bénéficier (n=5 avec G1=0, G2=3, G3=2)
- réel car le bilan effectué avant la recherche peut permettre de dépister une pathologie pour 2 personnes (G1=0, G2=1, G3=1)

Les 20 autres membres (G1=10, G2=7, G3=3) pensent qu'on ne peut considérer que des bénéfices d'ordre d'une espérance d'un meilleur suivi ou l'impression d'être utile puisse être considérés comme des bénéfices vrais.

5 membres ne savent pas (G1=2, G2=2, G3=1) que répondre à cette question.

### **Q22 Le bénéfice individuel direct peut-il être selon vous immédiat ?**

Trois types de réponses ont été obtenus :

- oui parfois selon les études et le traitement testé, le bénéfice peut survenir immédiatement (n=46 avec G1=14, G2=16, G3=16)
- oui et c'est même sa définition inscrite dans la loi (n=7 avec G1=4, G2=2, G3=1)
- non je ne pense pas que le bénéfice individuel direct puisse être immédiat (n=4 avec G1=1 G2=1, G3=2).

### **Q23 Quelle est la place du consentement écrit dans la protection des personnes ?**

Les membres ont évalué la valeur du consentement écrit. Selon l'ordre croissant d'importance, on note :

- il n'a pas de valeur en soit pour 12 membres car : c'est simplement une procédure légale (n=10 avec G1=6, G2=2, G3=2), on arrive à faire signer aux personnes n'importe quoi (n=2 avec G1=1, G2=0, G3=1)
- la place du consentement écrit est faible : l'information orale a une place prépondérante (n=14 avec G1=6, G2=6, G3=2)
- il fait partie de l'information au même titre que celle donnée oralement (n=16 avec G1=2, G2=8, G3=6)
- il a une place essentielle et est une garantie qu'une information a été donnée de façon réciproque : c'est une sorte de contrat exposant les obligations réciproques des deux parties (n=15 avec G1=4, G2=3, G3=8).

Q24 Quelles sont les procédures d'accompagnement nécessaires au consentement écrit dans la protection des personnes ? (les réponses sont multiples)

Les procédures énoncées sont :

- il faut qu'il y ait une information claire et adaptée délivrée à la personne (n=41 avec G1=15, G2=11, G3=15)
- la personne doit avoir un délai de réflexion avant de signer (n=10 avec G1=6, G2=2, G3=2)
- le patient doit être informé qu'à tout moment, il a la liberté de quitter le protocole de recherche (n=5 avec G1=1, G2=3, G3=1)
- une tierce personne doit être là pour consentir si la personne ne peut pas (n=3 avec G1=1, G2=0, G3=2)
- il faut s'assurer que la personne a bien compris l'information qui lui a été délivrée (n=4 avec G1=1, G2=1, G3=2)
- la personne doit être assurée que l'étude respecte bien les conditions d'anonymat pour 2 membres scientifiques
- le CCPPRB doit avoir lu la lettre d'information pour pouvoir l'adapter à la population visée par l'étude pour 1 membre non scientifique

Deux membres scientifiques et un membre non scientifique ne répondent pas à la question posée.

**Q25 Quelle est l'utilité de demander aux expérimentateurs de définir les procédures qu'ils utilisent sur l'information et le recueil du consentement pour la recherche ? (les réponses sont multiples)**

50 membres interrogés (G1=16, G2=16, G3=18) mentionnent que leurs comités ne demandent pas dans leur travail d'évaluation des dossiers les procédures utilisées par les expérimentateurs pour informer et recueillir le consentement :

- 33 membres (G1=11, G2=11, G3=11) pensent que c'est inutile de demander aux expérimentateurs de préciser les procédures. En effet,
  - le travail du CCPPRB qui veille à ce que l'information soit claire et adaptée suffit (n=21 avec G1=6, G2=6, G3=9)

- la délivrance de l'information et du consentement est de l'ordre de la relation médecin-malade et s'effectue donc au cas par cas sans que des procédures générales puissent être établies (n=10 avec G1=4, G2=4, G3=2)
- l'absence de vérification sur le terrain de ce qui s'y passe réellement rend de toute façon caduque cette suggestion pour 1 président et 3 membres scientifiques
- 17 membres pensent que cette suggestion serait intéressante à appliquer dans leur travail d'évaluation des dossiers car :
  - cela permettrait aux investigateurs de réfléchir aux bonnes pratiques à mettre en place dans la délivrance de l'information et du consentement (n=13 avec G1=3, G2=4, G3=6)
  - cette démarche permettrait de contrôler la qualité de l'information qui est délivrée (n=4 avec G1=2, G2=1, G3=1)

7 membres transmettent que parfois le comité demande aux expérimentateurs les procédures (G1=3, G2=3, G3=1) dans 2 cas :

- pour préciser le délai de réflexion entre la présentation du protocole et la signature pour 3 membres (G1=1, G2=1, G3=1)
- pour demander les modalités du consentement lorsqu'il s'agit de populations vulnérables reconnues dans la loi qui ont des troubles de la compréhension (tutelles, mineurs par exemple) pour 4 membres (G1=2, G2=2, G3=0); toutefois les 2 membres scientifiques précisent que cette vigilance a ses limites puisqu'ils ne peuvent vérifier ce qui se passe réellement.

***La troisième partie de l'entretien aborde le fonctionnement du CCPPRB.***

**Q26 Quels sont les éléments indispensables intervenant dans la discussion des protocoles au cours des séances ?**

Les éléments indispensables sont de deux ordres :

- 1/ la nature des critères discutés au moment de l'étude des dossiers
- 2/ les modalités de discussion en séance du comité

1/ les critères indispensables à discuter au moment de l'étude d'un dossier sont pour 25 membres:

- les critères scientifiques et éthiques pour 15 membres (G1=5, G2=5, G3=5)
- les critères scientifiques pour 5 membres (G1=0, G2=4, G3=1)
- les critères éthiques pour 3 membres (G1=1, G2=0, G3=2)
- les critères scientifiques, éthiques et administratifs pour 2 membres (G1=0, G2=2, G3=0)

2/ les éléments indispensables en séance pour la discussion sont pour 32 membres (réponses multiples) :

- l'existence de rapports à la fois éthiques et scientifiques (n=20 avec G1=7, G2=4, G3=9) ; pour 9 réponses, le rapport scientifique est l'élément indispensable (n=9 avec G1=2, G2=4, G3=3)
- la grille établie par le comité pour que les rapporteurs analysent de façon complète les protocoles (n=5 avec G1=3, G2=1, G3=1)
- le caractère pluridisciplinaire de la discussion des dossiers (n=16 avec G1=7, G2=6, G3=3)
- la préparation antérieure des membres de la séance (n=5 avec G1=4, G2=0, G3=1)
- la présence du président qui connaît tous les protocoles (n=5 avec G1=0, G2=3, G3=2)
- la présence de l'investigateur avec lequel on discute les points soulevés dans l'étude du protocole (n=3 avec G1=0, G2=2, G3=1)

### **Q27 Quelles sont en général les raisons d'un avis défavorable d'emblée ?**

10 membres mentionnent que les avis ne sont jamais défavorables d'emblée mais sont donnés à la suite de nombreuses discussions avec l'investigateur (G1=3, G2=1, G3=6).

Pour les 47 autres membres, les raisons d'un avis défavorable d'emblée sont (réponses multiples) :

- une absence de justification scientifique du protocole (n=29 avec G1=10, G2=12, G3=7)
- un rapport risque/bénéfice défavorable (n=18 avec G1=7, G2=7, G3=4)
- un non respect de la loi avec présentation d'un dossier incomplet (manque d'assurance par exemple) (n=11 avec G1=2, G2=4, G3=5)

- des investigateurs jugés incompétents par le comité et qui ne peuvent répondre aux questions posées (n=3 avec G1=1, G2=1, G3=1)
- un désaccord entre l'investigateur et le comité : chacun campe sur ses positions et l'investigateur ne veut pas changer son protocole pour 1 membre scientifique

**Q28 Vous semble-t-il possible que deux CCPPRB sur un même projet donnent un avis contraire ?**

Les réponses ont été de deux types:

1/ est-il possible qu'un protocole de recherche soit soumis à deux CCPPRB?

2/ si on imaginait que deux CCPPRB analysent le même protocole, serait-il possible qu'ils donnent un avis contraire ?

Dans le premier type, 10 membres pensent que cet événement a pu se produire (G1=5, G2=3, G3=2):

- 8 membres ont déjà eu le cas de protocole qui avait été soumis à un autre CCPPRB (G1=4, G2=2, G3=2)
- 1 membre scientifique et 1 membre non scientifique n'ont pas eu le cas mais pensent que cela peut se produire lorsque le comité demande des compléments d'informations et ne revoit plus revenir le protocole.

53 membres ont compris la question comme un cas d'école sur l'aspect reproductible des avis donnés (second type) :

- 40 membres pensent qu'en effet deux CCPPRB peuvent donner un avis contraire sur un même projet (G1=15, G2=13, G3=12). En effet :
  - les critères d'analyse eux-mêmes sont variables d'un comité à l'autre (n=14 avec G1=4, G2=5, G3=5)
  - les comités ont une composition différente et donc des membres qui analysent avec différentes sensibilités les protocoles (n=11 avec G1=4, G2=5, G3=2)
  - il s'agit d'une décision humaine et donc subjective (n=7 avec G1=2, G2=2, G3=3)
  - certains comités ont trop de dossiers en séance et donc leur analyse est bâclée pour 2 présidents

- les comités ne sont pas indépendants quand il analyse les dossiers car les dossiers sont ceux de leur hôpital pour 1 membre non scientifique.

5 membres (G1=3, G2=1, G3=1) pensent que la variabilité des avis est possible mais qu'elle est regrettable. Ils pensent que l'un des buts de cette étude de proposer des procédures pour harmoniser les avis.

- 13 membres pensent que ce n'est pas possible que les comités donnent des avis contraires (G1=3, G2=3, G3=7) car :

- ils regardent les protocoles avec les mêmes critères et les divergences peuvent venir des demandes d'informations complémentaires aux investigateurs (n=12 avec G1=3, G2=3, G3=6)

- ils sont composés de membres de sensibilités différentes mais de mêmes catégories ce qui ne peut entraîner des avis contraires pour 1 membre non scientifique.

### **Q29 Pensez-vous qu'un même protocole de recherche puisse être soumis à plusieurs CCPPRB ?**

Deux situations ont été évoquées au travers de cette question :

1/ 38 membres ont répondu sur la possibilité légale qu'un protocole de recherche puisse être soumis à plusieurs CCPPRB

2/ 19 membres ont pris cette question comme une suggestion qu'un protocole de recherche puisse être soumis à plusieurs CCPPRB.

1/ 38 membres s'expriment sur la possibilité légale de soumettre un protocole à plusieurs comités :

17 membres pensent (G1=5, G2=6, G3=6) qu'il est impossible de soumettre un protocole à plusieurs CCPPRB car c'est interdit par la loi.

21 membres (G1=8, G2=8, G3=5) pensent qu'il est possible qu'un dossier puisse être soumis à plusieurs CCPPRB : 2 présidents en ont eu l'exemple, 19 membres (G1=6, G2=8, G3=5) pensent que c'est possible mais sans l'avoir constaté ; ils précisent qu'ils aimeraient savoir si c'est arrivé et à quelle fréquence et il souhaiterait qu'un réseau s'établisse entre les CCPPRB pour avoir cette connaissance. 9 membres pensent notamment que lorsqu'il y a des demandes d'informations complémentaires et que le protocole n'est plus revu, il est possible qu'il soit soumis par le promoteur à un autre CCPPRB (G1=2, G2=6, G3=3).

2/ 19 membres ont pensé que nous proposons une suggestion de soumettre un protocole à plusieurs CCPPRB.

6 membres pensent que cette suggestion est bonne car :

- cela serait une aide pour les comités notamment concernant les protocoles difficiles (n=3 avec G1=1, G2=1, G3=1)
- cela serait comme une sorte de contrôle de qualité entre les CCPPRB pour 1 membre scientifique et 1 membre non scientifique
- il y aurait une diminution de la variabilité et une augmentation de l'indépendance des comités pour 1 président

Pour 13 membres, l'idée ne paraît pas bonne car (réponses multiples) :

- il y aurait une sorte de clientélisme vis-à-vis des CCPPRB, les investigateurs connaissant ainsi les CCPPRB les moins exigeants (n=7 avec G1=2, G2=2, G3=3)
- cette idée va à l'encontre de l'esprit de la loi : en effet, elle dit qu'un CCPPRB doit trancher et que l'avis est de toute façon consultatif et envoyé au Ministère de la Santé (n=6 avec G1=2, G2=2, G3=2)
- cette procédure allongerait le temps de soumission pour 1 président et 3 membres non scientifiques
- cela augmenterait les conflits entre les CCPPRB pour 1 membre de G2 et 1 membre de G3

**Q30 Pensez-vous que la connaissance des avis défavorables des autres CCPPRB colligés par exemple au niveau national ait un intérêt ?**

Les 56 membres sur les 57 interrogés pensent que l'établissement d'un fichier national colligeant tous les avis défavorables aurait un intérêt.

**Q31 Cette mesure de collection des avis défavorables serait-elle susceptible de favoriser le caractère homogène des décisions prises par les différents CCPPRB ?**

Les 56 membres qui se prononcent pour l'existence d'un fichier répondent :

- oui pour 38 membres: il y aurait ainsi une meilleure homogénéité (G1=12, G2=13, G3=13)
- 12 membres pensent que non il n'y aurait aucune incidence car :
  - les avis défavorables surviennent de façon rare et les divergences sont dus plutôt aux critères de décision pris dans les avis (n=6 avec G1=3, G2=1, G3=2)
  - les CCPPRB fonctionnent de manière homogène (n=5 avec G1=2, G2=2, G3=1)

- seul un travail entre les CCPPRB serait à même d'homogénéiser ce qui ne se fait pas par manque de disponibilité et d'argent pour 1 président.
- 6 membres ne savent pas si cette mesure permettrait de rendre plus homogène les décisions (G1=1, G2=2, G3=3)

**Q32 Pouvez-vous me décrire brièvement les procédures utilisées dans la conduite des débats et la prise de la décision au sein du CCPPRB ?**

Les membres citent comme procédures au cours des séances :

- la présentation du dossier par les rapporteurs scientifiques et éthiques puis la discussion globale en séance (n=44 avec G1=15, G2=15, G3=14)
- le rôle fondamental des rapporteurs (n=9 avec G1=2, G2=5, G3=2)
- la discussion devant aboutir à un consensus final (n=3 avec G1=1, G2=0, G3=2)
- le questionnement par rapport au fait que le protocole concerne bien ou non une recherche biomédicale pour 1 président

8 membres mentionnent que la présence des investigateurs est essentielle pour les débats (G1=4, G2=2, G3=2).

**Q33 Avez-vous recours au vote?**

Le recours au vote est mentionné dans les réponses par centre comme : ne survenant pas dans 8 centres, très rarement dans 8 centres, de façon habituelle dans 3 centres.

**Q34 Pensez-vous que tous les membres du CCPPRB participent et orientent le débat de manière identique ? (réponses multiples)**

54 membres pensent que les personnes du CCPPRB n'orientent pas le débat de manière identique (G1=18, G2=19, G3=17) car (réponses multiples):

- ils ont des caractères différents (n=26 avec G1=5, G2=12, G3=9)
- les médecins ont une hiérarchie et une place prédominante (n=18 avec G1=8, G2=4, G3=6)
- ils ont une formation différente (n=14 avec G1=6, G2=5, G3=3)
- le président domine les débats (G1=1, G2=0, G3=1)
- il y a une confiance importante dans le rapporteur pour 1 membre scientifique

3 membres pensent que tous les membres participent et orientent le débat de façon identique dans une bonne dynamique de groupe au sein de leurs comités (il s'agit de trois comités différents (G1=1, G2=0, G3=2))

### **Q35-A Faites-vous souvent appel à un expert ?**

Trois centres font intervenir des personnes extérieures, considérés comme des experts par la communauté médicale sur le sujet considéré et indépendant sauf si le comité possède dans ses membres un médecin compétent dans le domaine sans qu'il puisse y avoir de conflits d'intérêt. Quinze centres font venir un expert quand la nécessité s'en fait ressentir car il n'y a pas en leur sein de personnes assez compétentes sur un domaine pointu de recherche. Un centre n'a jamais fait intervenir d'expert.

L'analyse des questions suivantes sur les procédures et l'apport des experts s'effectuera donc sur 18 centres soit 54 entretiens.

### **Q35-B Que vous apporte-t-il ?**

Dans les 3 centres faisant appel systématiquement à un expert, les 9 membres mentionnent comme intérêt :

- il évalue la qualité scientifique du protocole (n=4 avec G1=0, G2=2, G3=2)
- il se prononce sur la pertinence de l'étude qui porte sur un sujet non connu par aucun membre du comité (n=3 avec G1=2, G2=1, G3=0)
- il permet d'indiquer si le rapport bénéfice/risque est en faveur du patient pour 1 président.

Un membre non scientifique donne une réponse double : il donne son avis sur la pertinence de l'étude et sa qualité scientifique

Pour les 45 autres membres, l'apport de l'expert est (réponses multiples):

- un avis sur la partie scientifique du protocole quand il n'y a pas la compétence au sein du comité (n=24 avec G1=6, G2=9, G3=9)
- un avis sur la pertinence de l'étude qui porte sur un sujet non connu par aucun membre du comité domaine (n=19 avec G1=9, G2=6, G3=4)
- un avis sur la compétence de l'investigateur pour 1 président

- une évaluation du rapport bénéfice/risque pour savoir si il est en faveur du patient pour 1 président
- il conforte le comité quand il s'agit de donner un avis défavorable pour 1 président
- un éclairage extérieur indépendant pour 1 président.

**Q35-C Comment cet expert est-il choisi ?**

Dans les 3 centres où la venue de l'expert est habituelle il est choisi par le président dans deux cas et par le comité en séance dans 1 cas.

Dans les 15 autres centres, il est choisi par le président dans un centre et par le comité dans 14 cas.

**Q35-D Participe-t-il à la discussion ? Q35-E Si non, comment et par qui est présenté son rapport ?**

Les réponses par centres montre que :

- dans les 3 centres où l'expert est présent de façon fréquente : il participe à la discussion au même titre qu'un rapporteur dans deux cas ; dans un centre c'est au cas par cas et selon la disponibilité de l'expert.
- dans les 15 autres centres :
  - dans 11 centres, il ne participe pas à la discussion ; il laisse un rapport écrit qui est lu par le président dans 10 centres et par le rapporteur du dossier dans 1 centre.
  - dans 3 centres, l'expert participe parfois à la discussion ; quand il n'est pas là, le président lit son rapport.
- dans 1 centre, les experts exposent leurs conclusions et partent avant la discussion du comité.

**Q36 Pensez-vous que l'avis de l'expert ou du rapporteur exerce une influence importante sur les décisions du CCPPRB ?**

Avis de l'expert (pour les 18 centres qui ont déjà fait appel à un expert soit 54 entretiens)

L'influence de l'expert sur les décisions est évaluée pour les 15 centres faisant appel à un expert comme :

- décisive sur les décisions du CCPPRB pour 43 membres car
  - il est le seul compétent dans le domaine pour déterminer la pertinence de l'étude (n= 28 avec G1=6, G2=10, G3=12)
  - il a une influence sur l'approbation de la partie scientifique du protocole, le comité donnant son avis sur les autres volets (n= 10 avec G1=3, G2=6, G3=1)
  - il énonce les points qui seront reprise ensuite dans la discussion pour 2 présidents
  - il influence d'autant plus quand les rapporteurs sont d'accords avec lui pour 1 président
  - pour 2 membres l'expert n'a pas toujours une influence sur les décisions : seuls les experts qui émettent une expertise de bonne qualité ont une influence sur les décisions (G2=1, G3=1)
- non, pour 5 membres, l'expert n'a pas d'influence car le comité reste indépendant et fixe lui-même ses conclusions (G1=3, G2=1, G3=1)

Dans les trois centres où la venue de l'expert est fréquente, pour 7 membres sur 9 l'expert influence la décision : un des présidents estime que son influence est variable selon la qualité de son avis, un membre non scientifique estime que le comité reste indépendant ; l'influence existe d'autant que les rapporteurs sont d'accord (G1=1), sur la partie scientifique (G1=1, G2=1, G3=1), par sa compétence (G2=2, G3=1).

Cette influence se fait au travers : de l'orientation de la discussion (G1=1), de son savoir sur les protocoles (G1=1)

#### Avis du rapporteur (pour les 19 centres)

- oui, le rapporteur influence les décisions pour 44 membres (G1=14, G2=16, G3=14) car
  - il est le seul à avoir lu les protocoles (n=28 avec G1=5, G2=13, G3=10) (p=0,03)
  - le rapporteur scientifique est compétent dans le domaine du protocole (n=9 avec G1=2, G2=2, G3=5)
  - il oriente la discussion sur les points qu'il a soulevé pour 5 présidents
  - il est connu du comité et le comité a confiance en lui (n=2 avec G1=1, G2=1, G3=0)

- non, il n'oriente pas la décision pour 13 membres car :
  - les membres ont lu avant les protocoles et sont à même de donner leur avis (n=7 avec G1=2, G2=2, G3=3)
  - l'avis dépend de la discussion en séance (n=6 avec G1=3, G2=1, G3=2)

**Q37-A L'investigateur ou le promoteur participe-t-il aux réunions ?**

3 centres n'invitent jamais ni le promoteur ni l'investigateur par souci d'indépendance et pour ne pas être influencés : dans deux centres, en cas d'informations complémentaires, le rapporteur transmet au président qui lui-même appelle l'investigateur : les contacts ne se font pas directement pour que le rapporteur ne soit pas influencé. Dans le troisième centre, c'est le rapporteur qui peut se mettre directement en contact.

Dans 6 centres, les investigateurs sont invités systématiquement (et non le promoteur).

Dans les 10 autres centres, les investigateurs et/ou les promoteurs sont conviés une fois que le comité en première lecture estime que leur présence est nécessaire pour répondre à certaine question. Les modalités de leur venue sont :

- dans 5 centres les investigateurs sont invités de façon occasionnelle
- dans 3 centres, la venue des investigateurs est très rare
- dans 2 centres, indifféremment, les investigateurs ou les promoteurs sont invités.

**Q37-B A votre avis, leur présence influence-t-il les décisions ? si oui, de quelle manière ?**

Dans les 6 centres où les investigateurs sont invités systématiquement, les 18 membres répondent pour 16 d'entre eux que non il n'y a pas d'influence : l'investigateur éclairent les membres au niveau des questions posées mais le comité reste libre de ses décisions (G1=5, G2=6, G3=5)

Pour 1 président, la nature de cette influence est positive car, comme ils expliquent le protocole, le comité comprend mieux et peut décider rapidement alors qu'un envoi de courrier serait plus long et moins explicite.

Pour 1 membre non scientifique, si l'investigateur parle bien, sa force de conviction peut entraîner le comité.

Dans les 10 autres centres où les présences ne sont pas systématiques, les 30 membres répondent :

- non il n'y a pas d'influence pour 19 membres:

- l'investigateur éclaire le protocole selon les questions des membres mais le comité reste libre de ses décisions (n=16 avec G1=8, G2=4, G3=4)

- l'investigateur expose ses réflexions puis ne participe pas aux débats (n=3 avec G1=0, G2=2, G3=1)

- oui il y a une influence pour 11 membres. La nature de cette influence est

- positive car, comme ils expliquent le protocole, le comité comprend mieux et peut décider rapidement alors qu'un envoi de courrier serait plus long et moins explicite (n=7 avec G1=1, G2=2, G3=4)

- si ils parlent bien ils peuvent convaincre le comité (n=2 avec G1=1, G2=1, G3=0)

- si c'est quelqu'un de connu au niveau de l'hôpital, le comité va être plus réticent à émettre des remarques négatives (n=2 avec G1=0, G2=1, G3=1)

### **Q38 En quoi l'existence d'un CCPPRB protège-t-elle actuellement les personnes se prêtant à la recherche biomédicale ?**

2 présidents pensent que la validation de la protection des personnes par les CCPPRB n'est pas certaine puisqu'ils ne peuvent suivre les protocoles et leur application.

53 membres pensent que les CCPPRB protègent actuellement les personnes se prêtant à la recherche biomédicale parce que (les réponses peuvent être multiples)

- ils sont une garantie que la recherche est valable (n=12 avec G1=3, G2=6, G3=3)

- ils représentent une structure impartiale qui donne un avis extérieur neutre sur un protocole de recherche (n=9 avec G1=2, G2=4, G3=3)

- il s'agit de leur mission telle qu'elle a été fixée par la loi (n=8 avec G1=2, G2=3, G3=3)

- ils sont des gardes fous qui permettent d'éviter que des recherches dangereuses soient mises en place (n=8 avec G1=2, G2=2, G3=4)

- ils font en sorte que l'information soit adaptée au niveau de compréhension du participant à la recherche (n=9 avec G1=3, G2=3, G3=3)
  - ils augmentent la qualité des protocoles soumis ce qui permet leur mise en place (n=8 avec G1=5, G2=3, G3=0)
  - ils ont une composition pluridisciplinaire avec des personnes d'horizons différents qui ont étudié le protocole et ont vus ainsi tous les problèmes soulevés (n=7 avec G1=2, G2=2, G3=3)
- 4 membres ne répondent pas à la question posée (G1=1, G2=1, G3=2).

**Q39 Dans le fonctionnement actuel des CCPPRB, des éléments vous paraissent-ils devoir être modifiés pour mieux assurer la protection des personnes ?**

19 membres mentionnent qu'ils sont satisfaits du fonctionnement de leur comité (G1=4, G2=8, G3=7). Toutefois, ils se joignent aux autres membres pour émettre des suggestions qui permettraient de mieux assurer la protection des personnes.

Il faudrait (réponses multiples):

- prendre le temps de regarder dans tous leurs aspects tous les protocoles (scientifiques, éthiques et administratifs) (n=32 avec G1=14, G2=10, G3=8)
- que les rapporteurs soient à chaque fois réellement compétents dans le domaine concerné pour délivrer un rapport pertinent (n=24 avec G1=5, G2=8, G3=11)
- faire en sorte que tous les membres s'expriment en séance (n=19 avec G1=8, G2=5, G3=6)
- augmenter le nombre de personnes notamment des non médecins en séance (n=10 avec G1=4, G2=2, G3=4)
- augmenter la communication qui est insuffisante avec les tutelles telles que l'AFSSAPS, le Ministère de la Santé (n=7 avec G1=4, G2=3, G3=0)
- effectuer des travaux d'analyse de pratiques entre les différents comités pour voir comment tous travaillent et harmoniser ce travail (n=6 avec G1=5, G2=0, G3=1)
- assurer un meilleur suivi des protocoles notamment pour être informés des effets indésirables (n=6 avec G1=1, G2=3, G3=2)
- augmenter l'indépendance des comités en organisant la distribution des protocoles pour que les hôpitaux n'aient pas à juger les protocoles des médecins de leur hôpital (n=6 avec G1=2, G2=2, G3=2)

D'autres suggestions sont citées à une moindre fréquence :

- s'assurer que les investigateurs soient bien aux séances (n=2 avec G1=1, G2=1, G3=0)
- augmenter les personnes des compétences dans les domaines scientifiques notamment en statistiques (n=3 avec G1=1, G2=2, G3=0)
- avoir des procédures pour intégrer des tiers de confiance au moment du consentement (n=2 avec G1=1, G2=0, G3=1)
- délivrer une meilleure information du public sur le rôle des CCPPRB comité (n=2 avec G1=1, G2=1, G3=0)
- assurer des formations pour les membres des comités pour 1 membre non scientifique
- que les personnes aient préparées avant les séances en lisant soit les protocoles soit les résumés des protocoles (n=2 avec G1=1, G2=0, G3=1).

Un membre scientifique et un non scientifique pensent qu'on pourrait améliorer le fonctionnement mais sans préciser exactement comment.

**ANNEXE VI :**

**NOMBRE DE REMARQUES POSITIVES ET NEGATIVES  
DANS LES RAPPORTS DES MEMBRES**



nombre total de Remarques (Rm)+ ou - pour les rapports	total des Rm+ pour tous les centres	total des Rm- pour tous les centres	C1 Rm+	C1Rm-	C1 Total	
<b>critères administratifs</b>						
existence promoteur	44	6	2	0	2	
assurance	55	26	3	1	4	
compétence investigateur	89	22	5	0	5	
<b>sous-total administratif</b>	<b>188</b>	<b>54</b>	<b>10</b>	<b>1</b>	<b>11</b>	
<b>critères scientifiques</b>						
pré requis	103	37	8	0	8	
méthodologie	102	59	4	2	6	
nombre de sujets	53	23	4	1	5	
critères inclusion et exclusion	94	33	1	5	6	
règles d'arrêt précoce	20	6	1	0	1	
intérêt thérapeutique	113	21	8	1	9	
intérêt scientifique	110	17	6	0	6	
<b>sous-total scientifique</b>	<b>595</b>	<b>196</b>	<b>32</b>	<b>9</b>	<b>41</b>	
<b>critères éthiques</b>						
lettre d'information	57	105	0	8	8	
consentement	99	42	1	2	3	
bénéfice/risque adapté	102	30	9	1	10	
sécurité du produit	33	15	1	0	1	
qualification BID/SBID	104	29	5	3	8	
adéquation des moyens	64	34	4	2	6	
<b>sous -total éthique</b>	<b>459</b>	<b>255</b>	<b>20</b>	<b>16</b>	<b>36</b>	
<b>TOTAL</b>	<b>1242</b>	<b>506</b>	<b>62</b>	<b>26</b>	<b>88</b>	

<b>nombre total de Rm + ou - pour les rapports</b>	C2Rm+	C2Rm-	C2 total	C3Rm+	C3Rm-	C3 total
<b>critères administratifs</b>						
existence promoteur	1	0	1	5	1	6
assurance	0	2	2	9	4	13
compétence investigateur	3	0	3	5	3	8
<b>sous-total administratif</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>19</b>	<b>8</b>	<b>27</b>
<b>critères scientifiques</b>						
pré requis	1	1	2	11	7	18
méthodologie	1	2	3	13	7	20
nombre de sujets	2	1	3	12	2	14
critères inclusion et exclusion	1	1	2	17	3	20
règles d'arrêt précoce	0	0	0	5	0	5
intérêt thérapeutique	3	0	3	14	2	16
intérêt scientifique	3	0	3	14	1	15
<b>sous-total scientifique</b>	<b>11</b>	<b>5</b>	<b>16</b>	<b>86</b>	<b>22</b>	<b>108</b>
<b>critères éthiques</b>						
lettre d'information	0	3	3	4	17	21
consentement	0	2	2	6	7	13
bénéfice/risque adapté	3	0	3	1	1	2
sécurité du produit	0	0	0	0	2	2
qualification BID/SBID	3	0	3	6	4	10
adéquation des moyens	0	1	1	8	1	9
<b>sous-total éthique</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>12</b>	<b>25</b>	<b>32</b>	<b>57</b>
<b>TOTAL</b>	<b>21</b>	<b>13</b>	<b>34</b>	<b>129</b>	<b>64</b>	<b>193</b>

<b>nombre total de Rm + ou - pour les rapports</b>	C4Rm+	C4Rm-	C4 total	C5 Rm+	C5 Rm-	C5 total
<b>critères administratifs</b>						
existence promoteur	0	1	1	6	0	6
assurance	2	1	3	7	1	8
compétence investigateur	12	1	13	9	0	9
<b>sous-total administratif</b>	<b>14</b>	<b>3</b>	<b>17</b>	<b>22</b>	<b>1</b>	<b>23</b>
<b>critères scientifiques</b>						
pré requis	12	2	14	12	1	13
méthodologie	10	4	14	10	1	11
nombre de sujets	12	3	15	1	0	1
critères inclusion et exclusion	12	1	13	11	1	12
règles d'arrêt précoce	0	0	0	0	0	0
intérêt thérapeutique	14	0	14	11	1	12
intérêt scientifique	14	0	14	10	1	11
<b>sous-total scientifique</b>	<b>74</b>	<b>10</b>	<b>84</b>	<b>55</b>	<b>5</b>	<b>60</b>
<b>critères éthiques</b>						
lettre d'information	3	10	13	10	4	14
consentement	12	1	13	12	1	13
bénéfice/risque adapté	12	1	13	12	0	12
sécurité du produit	0	1	1	2	0	2
qualification BID/SBID	13	1	14	12	0	12
adéquation des moyens	5	2	7	6	1	7
<b>sous -total éthique</b>	<b>45</b>	<b>16</b>	<b>61</b>	<b>54</b>	<b>6</b>	<b>60</b>
<b>TOTAL</b>	<b>133</b>	<b>29</b>	<b>162</b>	<b>131</b>	<b>12</b>	<b>143</b>

<b>nombre total de Rm + ou - pour les rapports</b>	C6 Rm+	C6 Rm-	C6 total	C7 Rm+	C7 Rm-	C7 total
<b>critères administratifs</b>						
existence promoteur	4	0	4	2	0	2
assurance	5	0	5	2	0	2
compétence investigateur	7	1	8	3	1	4
<b>sous-total administratif</b>	<b>16</b>	<b>1</b>	<b>17</b>	<b>7</b>	<b>1</b>	<b>8</b>
<b>critères scientifiques</b>						
pré requis	6	0	6	4	3	7
méthodologie	4	3	7	2	5	7
nombre de sujets	3	1	4	1	0	1
critères inclusion et exclusion	3	1	4	4	0	4
règles d'arrêt précoce	0	0	0	1	1	2
intérêt thérapeutique	4	0	4	5	3	8
intérêt scientifique	4	0	4	5	3	8
<b>sous-total scientifique</b>	<b>24</b>	<b>5</b>	<b>29</b>	<b>22</b>	<b>15</b>	<b>37</b>
<b>critères éthiques</b>						
lettre d'information	1	7	8	0	9	9
consentement	6	2	8	6	0	6
bénéfice/risque adapté	7	0	7	2	4	6
sécurité du produit	0	0	0	2	2	4
qualification BID/SBID	7	0	7	2	4	6
adéquation des moyens	3	0	3	2	1	3
<b>sous -total éthique</b>	<b>24</b>	<b>9</b>	<b>33</b>	<b>14</b>	<b>20</b>	<b>34</b>
<b>TOTAL</b>	<b>64</b>	<b>15</b>	<b>79</b>	<b>43</b>	<b>36</b>	<b>79</b>

<b>nombre total de Rm + ou - pour les rapports</b>	C8 Rm+	C8 Rm-	C8 total	C9 Rm+	C9 Rm-	C9 total
<b>critères administratifs</b>						
existence promoteur	2	0	2	2	0	2
assurance	3	0	3	1	3	4
compétence investigateur	1	1	2	2	1	3
<b>sous-total administratif</b>	<b>6</b>	<b>1</b>	<b>7</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>9</b>
<b>critères scientifiques</b>						
pré requis	1	2	3	2	1	3
méthodologie	4	1	5	3	1	4
nombre de sujets	1	3	4	1	0	1
critères inclusion et exclusion	1	3	4	1	1	2
règles d'arrêt précoce	1	2	3	1	0	1
intérêt thérapeutique	3	1	4	3	0	3
intérêt scientifique	4	0	4	3	0	3
<b>sous-total scientifique</b>	<b>15</b>	<b>12</b>	<b>27</b>	<b>14</b>	<b>3</b>	<b>17</b>
<b>critères éthiques</b>						
lettre d'information	4	0	4	2	3	5
consentement	4	0	4	4	0	4
bénéfice/risque adapté	4	0	4	3	1	4
sécurité du produit	0	1	1	0	1	1
qualification BID/SBID	4	0	4	3	1	4
adéquation des moyens	4	0	4	2	1	3
<b>sous -total éthique</b>	<b>20</b>	<b>1</b>	<b>21</b>	<b>14</b>	<b>7</b>	<b>21</b>
<b>TOTAL</b>	<b>41</b>	<b>14</b>	<b>55</b>	<b>33</b>	<b>14</b>	<b>47</b>

<b>nombre total de Rm + ou - pour les rapports</b>	C10 Rm+	C10 Rm-	<b>C10 total</b>	C11 Rm+	C11 Rm-	<b>C11 total</b>
<b>critères administratifs</b>						
existence promoteur	3	0	3	3	0	3
assurance	4	0	4	2	2	4
compétence investigateur	5	0	5	0	1	1
<b>sous-total administratif</b>	<b>12</b>	<b>0</b>	<b>12</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	<b>8</b>
<b>critères scientifiques</b>						
pré requis	4	1	5	2	0	2
méthodologie	5	0	5	2	1	3
nombre de sujets	4	0	4	2	1	3
critères inclusion et exclusion	5	0	5	2	1	3
règles d'arrêt précoce	3	0	3	2	0	2
intérêt thérapeutique	5	0	5	3	0	3
intérêt scientifique	5	0	5	3	1	4
<b>sous-total scientifique</b>	<b>31</b>	<b>1</b>	<b>32</b>	<b>16</b>	<b>4</b>	<b>20</b>
<b>critères éthiques</b>						
lettre d'information	3	2	5	3	1	4
consentement	4	1	5	4	0	4
bénéfice/risque adapté	3	1	4	3	0	3
sécurité du produit	2	0	2	1	0	1
qualification BID/SBID	4	0	4	3	0	3
adéquation des moyens	5	0	5	2	1	3
<b>sous -total éthique</b>	<b>21</b>	<b>4</b>	<b>25</b>	<b>16</b>	<b>2</b>	<b>18</b>
<b>TOTAL</b>	<b>64</b>	<b>5</b>	<b>69</b>	<b>37</b>	<b>9</b>	<b>46</b>

<b>nombre total de Rm + ou - pour les rapports</b>	C12 Rm+	C12 Rm-	<b>C12 total</b>	C13 Rm+	C13 Rm-	<b>C13 total</b>
<b>critères administratifs</b>						
existence promoteur	0	0	0	2	0	2
assurance	3	4	7	3	1	4
compétence investigateur	3	1	4	9	0	9
<b>sous-total administratif</b>	<b>6</b>	<b>5</b>	<b>11</b>	<b>14</b>	<b>1</b>	<b>15</b>
<b>critères scientifiques</b>						
pré requis	9	5	14	11	0	11
méthodologie	10	8	18	9	2	11
nombre de sujets	0	4	4	0	1	1
critères inclusion et exclusion	14	6	20	6	1	7
règles d'arrêt précoce	1	0	1	0	0	0
intérêt thérapeutique	6	1	7	9	0	9
intérêt scientifique	6	0	6	9	0	9
<b>sous-total scientifique</b>	<b>46</b>	<b>24</b>	<b>70</b>	<b>44</b>	<b>4</b>	<b>48</b>
<b>critères éthiques</b>						
lettre d'information	9	8	17	8	3	11
consentement	10	5	15	9	1	10
bénéfice/risque adapté	6	6	12	10	0	10
sécurité du produit	8	1	9	2	1	3
qualification BID/SBID	9	1	10	9	0	9
adéquation des moyens	2	5	7	4	3	7
<b>sous -total éthique</b>	<b>44</b>	<b>26</b>	<b>70</b>	<b>42</b>	<b>8</b>	
<b>TOTAL</b>	<b>97</b>	<b>55</b>	<b>152</b>	<b>100</b>	<b>13</b>	<b>113</b>

<b>nombre total de Rm + ou - pour les rapports</b>	C14 Rm+	C14 Rm-	<b>C14 total</b>	C15 Rm+	C15 Rm-	<b>C15 total</b>
<b>critères administratifs</b>						
existence promoteur	0	0	0	2	0	2
assurance	0	0	0	1	1	2
compétence investigateur	2	0	2	6	1	7
<b>sous-total administratif</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>9</b>	<b>2</b>	<b>11</b>
<b>critères scientifiques</b>						
pré requis	0	2	2	4	2	6
méthodologie	2	0	2	5	2	7
nombre de sujets	2	0	2	4	1	5
critères inclusion et exclusion	0	0	0	5	2	7
règles d'arrêt précoce	0	1	1	1	1	2
intérêt thérapeutique	3	0	3	7	0	7
intérêt scientifique	2	0	2	6	0	6
<b>sous-total scientifique</b>	<b>9</b>	<b>3</b>	<b>12</b>	<b>32</b>	<b>8</b>	<b>40</b>
<b>critères éthiques</b>						
lettre d'information	0	2	2	2	8	10
consentement	0	0	0	5	3	8
bénéfice/risque adapté	2	0	2	6	1	7
sécurité du produit	0	0	0	5	1	6
qualification BID/SBID	2	0	2	5	2	7
adéquation des moyens	0	0	0	2	2	4
<b>sous -total éthique</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>25</b>	<b>17</b>	
<b>TOTAL</b>	<b>15</b>	<b>6</b>	<b>21</b>	<b>66</b>	<b>27</b>	<b>93</b>

<b>nombre total de Rm + ou - pour les rapports</b>	C16 Rm+	C16 Rm-	<b>C16 total</b>	C17 Rm+	C17 Rm-	<b>C17 total</b>
<b>critères administratifs</b>						
existence promoteur	3	0	3	3	0	3
assurance	3	0	3	3	0	3
compétence investigateur	3	0	3	4	0	4
<b>sous-total administratif</b>	<b>9</b>	<b>0</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>0</b>	<b>10</b>
<b>critères scientifiques</b>						
pré requis	4	0	4	4	0	4
méthodologie	4	0	4	3	2	5
nombre de sujets	0	1	1	2	0	2
critères inclusion et exclusion	3	0	3	5	0	5
règles d'arrêt précoce	1	0	1	3	0	3
intérêt thérapeutique	4	0	4	3	1	4
intérêt scientifique	4	0	4	4	0	4
<b>sous-total scientifique</b>	<b>20</b>	<b>1</b>	<b>21</b>	<b>24</b>	<b>3</b>	<b>27</b>
<b>critères éthiques</b>						
lettre d'information	1	2	3	4	1	5
consentement	2	1	3	4	1	5
bénéfice/risque adapté	4	0	4	5	0	5
sécurité du produit	3	0	3	3	0	3
qualification BID/SBID	4	0	4	5	0	5
adéquation des moyens	2	1	3	3	0	3
<b>sous -total éthique</b>	<b>16</b>	<b>4</b>	<b>20</b>	<b>24</b>	<b>2</b>	<b>26</b>
<b>TOTAL</b>	<b>45</b>	<b>5</b>	<b>50</b>	<b>58</b>	<b>5</b>	<b>63</b>

<b>nombre total de Rm + ou - pour les rapports</b>	C18 Rm+	C18 Rm-	<b>C18 total</b>	C19 Rm+	C19 Rm-	<b>C19 total</b>
<b>critères administratifs</b>						
existence promoteur	2	0	2	2	0	2
assurance	2	0	2	2	1	3
compétence investigateur	1	0	1	9	1	10
<b>sous-total administratif</b>	<b>5</b>	<b>0</b>	<b>5</b>	<b>13</b>	<b>2</b>	<b>15</b>
<b>critères scientifiques</b>						
pré requis	1	1	2	7	1	8
méthodologie	0	2	2	11	1	12
nombre de sujets	0	0	0	2	1	3
critères inclusion et exclusion	0	2	2	3	1	4
règles d'arrêt précoce	0	0	0	0	0	0
intérêt thérapeutique	1	0	1	7	1	8
intérêt scientifique	1	0	1	7	0	7
<b>sous-total scientifique</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>8</b>	<b>37</b>	<b>5</b>	<b>42</b>
<b>critères éthiques</b>						
lettre d'information	0	3	3	3	7	10
consentement	1	1	2	9	1	10
bénéfice/risque adapté	1	1	2	9	0	9
sécurité du produit	0	1	1	4	0	4
qualification BID/SBID	1	1	2	7	1	8
adéquation des moyens	2	0	2	8	1	9
<b>sous -total éthique</b>	<b>5</b>	<b>7</b>	<b>12</b>	<b>40</b>	<b>10</b>	<b>50</b>
<b>TOTAL</b>	<b>13</b>	<b>12</b>	<b>25</b>	<b>90</b>	<b>17</b>	<b>107</b>

**ANNEXE VII :**

**REMARQUES EFFECTUEES EN SEANCE**



remarques effectuées en séances	total centre 1	Rm+ abordé centre 1	critiques abordés centre 1	explication centre 1	total Rm sans changement	Rm+ discussion centre 1
<b>critères administratifs</b>						
existence promoteur	0	0	0	0	0	0
assurance	1	0	0	0	0	0
compétence investigateur	0	0	0	0	0	0
<b>sous total administratif</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>critères scientifiques</b>						
pré requis	0	0	0	0	0	0
méthodologie	3	1	1	0	2	1
nombre de sujets	1	0	0	0	0	1
critères inclusion et exclusion	1	0	0	0	0	1
règles d'arrêt précoce	0	0	0	0	0	0
intérêt thérapeutique	3	2	0	1	3	0
intérêt scientifique	1	1	0	0	1	0
<b>sous total scientifique</b>	<b>9</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>6</b>	<b>3</b>
<b>critères éthiques</b>						
lettre d'information	0	0	0	0	0	0
consentement	0	0	0	0	0	0
bénéfice/risque adapté	1	0	0	0	0	1
sécurité du produit	3	0	0	1	1	1
qualification BID/SBID	2	0	0	0	0	1
adéquation des moyens	2	0	1	1	2	0
<b>sous total éthique</b>	<b>8</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>3</b>
<b>TOTAL</b>	<b>18</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>9</b>	<b>6</b>

remarques effectuées en séances	critiques non abordées centre 1	centre1 critiques alors que le ou les rapport disait OK S2D4 centre 1	total Rm avec changement	total centre 2	centre2 Rm+ abordé dans rapport S1D2	critiques abordées
<b>critères administratifs</b>						
existence promoteur	0	0	0	0	0	0
assurance	1	0	1	2	0	2
compétence investigateur	0	0	0	1	1	0
<b>sous total administratif</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>critères scientifiques</b>						
pré requis	0	0	0	1	0	1
méthodologie	0	0	1	2	0	2
nombre de sujets	0	0	1	0	0	0
critères inclusion et exclusion	0	0	1	1	0	1
règles d'arrêt précoce	0	0	0	0	0	0
intérêt thérapeutique	0	0	0	1	1	0
intérêt scientifique	0	0	0	1	1	0
<b>sous total scientifique</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>2</b>	<b>4</b>
<b>critères éthiques</b>						
lettre d'information	0	0	0	2	0	2
consentement	0	0	0	2	0	2
bénéfice/risque adapté	0	0	1	1	1	0
sécurité du produit	1	0	2	0	0	0
qualification BID/SBID	0	1	2	1	1	0
adéquation des moyens	0	0	0	2	0	1
<b>sous total éthique</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>5</b>	<b>8</b>	<b>2</b>	<b>5</b>
<b>TOTAL</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>9</b>	<b>17</b>	<b>5</b>	<b>11</b>

remarques effectuées en séances	Total Rm sans changement	centre2 Rm+ non abordé dans rapport S1D2	Total Rm avec changement	total centre 3	critique abordé	Rm d'explication sur le protocole ou de commentaires S2D9
<b>critères administratifs</b>						
existence promoteur	0	0	0	0	0	0
assurance	2	0	0	1	1	0
compétence investigateur	1	0	0	0	0	0
<b>sous total administratif</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
<b>critères scientifiques</b>						
pré requis	1	0	0	1	0	0
méthodologie	2	0	0	4	1	0
nombre de sujets	0	0	0	0	0	0
critères inclusion et exclusion	1	0	0	0	0	0
règles d'arrêt précoce	0	0	0	0	0	0
intérêt thérapeutique	1	0	0	0	0	0
intérêt scientifique	1	0	0	0	0	0
<b>sous total scientifique</b>	<b>6</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
<b>critères éthiques</b>						
lettre d'information	2	0	0	3	3	0
consentement	2	0	0	1	1	0
bénéfice/risque adapté	1	0	0	4	0	0
sécurité du produit	0	0	0	0	0	0
qualification BID/SBID	1	0	0	3	3	0
adéquation des moyens	1	1	1	3	0	1
<b>sous total éthique</b>	<b>7</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>14</b>	<b>7</b>	<b>1</b>
<b>TOTAL</b>	<b>16</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>20</b>	<b>9</b>	<b>1</b>

remarques effectuées en séances	total Rm sans changement	Rm+ non abordées centre 3	Rm+ discussion	critiques non abordées	total Rm avec changement	total centre 4
<b>critères administratifs</b>						
existence promoteur	0	0	0	0	0	0
assurance	1	0	0	0	0	1
compétence investigateur	0	0	0	0	0	9
<b>sous total administratif</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>10</b>
<b>critères scientifiques</b>						
pré requis	0	0	1	0	1	5
méthodologie	1	1	0	2	3	9
nombre de sujets	0	0	0	0	0	2
critères inclusion et exclusion	0	0	0	0	0	0
règles d'arrêt précoce	0	0	0	0	0	0
intérêt thérapeutique	0	0	0	0	0	9
intérêt scientifique	0	0	0	0	0	9
<b>sous total scientifique</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>34</b>
<b>critères éthiques</b>						
lettre d'information	3	0	0	0	0	12
consentement	1	0	0	0	0	4
bénéfice/risque adapté	0	1	1	2	4	4
sécurité du produit	0	0	0	0	0	2
qualification BID/SBID	3	0	0	0	0	4
adéquation des moyens	1	2	0	0	2	4
<b>sous total éthique</b>	<b>8</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>30</b>
<b>TOTAL</b>	<b>10</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>10</b>	<b>74</b>

remarques effectuées en séances	Rm+ abordé centre 4	Critiques abordées centre 4	explications	total Rm sans changement	centre4 Rm+ non abordé dans rapport S1D3 centre 4	Rm+ discussion centre 4
<b>critères administratifs</b>						
existence promoteur	0	0	0	0	0	0
assurance	0	0	0	0	0	0
compétence investigateur	9	0	0	9	0	0
<b>sous total administratif</b>	<b>9</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>9</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>critères scientifiques</b>						
pré requis	2	1	1	4	0	0
méthodologie	4	1	1	6	0	3
nombre de sujets	0	1	0	1	0	1
critères inclusion et exclusion	0	0	0	0	0	0
règles d'arrêt précoce	0	0	0	0	0	0
intérêt thérapeutique	9	0	0	9	0	0
intérêt scientifique	9	0	0	9	0	0
<b>sous total scientifique</b>	<b>24</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>29</b>	<b>0</b>	<b>4</b>
<b>critères éthiques</b>						
lettre d'information	2	8	0	10	0	0
consentement	3	1	0	4	0	0
bénéfice/risque adapté	3	1	0	4	0	0
sécurité du produit	0	1	0	1	0	0
qualification BID/SBID	3	0	0	3	0	0
adéquation des moyens	1	1	0	2	1	0
<b>sous total éthique</b>	<b>12</b>	<b>12</b>	<b>0</b>	<b>24</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
<b>TOTAL</b>	<b>45</b>	<b>15</b>	<b>2</b>	<b>62</b>	<b>1</b>	<b>4</b>

remarques effectuées en séances	critiques non abordées	centre4critiques alors que le ou les rapport disait OK D1S1	total Rm avec changement	total centre 5	critique abordé centre 5	explication centre 5
<b>critères administratifs</b>						
existence promoteur	0	0	0	0	0	0
assurance	1	0	1	0	0	0
compétence investigateur	0	0	0	0	0	0
<b>sous total administratif</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>critères scientifiques</b>						
pré requis	0	1	1	1	1	0
méthodologie	0	0	3	6	1	5
nombre de sujets	0	0	1	0	0	0
critères inclusion et exclusion	0	0	0	1	0	0
règles d'arrêt précoce	0	0	0	0	0	0
intérêt thérapeutique	0	0	0	2	0	2
intérêt scientifique	0	0	0	2	0	2
<b>sous total scientifique</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>5</b>	<b>12</b>	<b>2</b>	<b>9</b>
<b>critères éthiques</b>						
lettre d'information	2	0	2	0	0	0
consentement	0	0	0	0	0	0
bénéfice/risque adapté	0	0	0	3	1	1
sécurité du produit	1	0	1	1	0	1
qualification BID/SBID	1	0	1	1	0	0
adéquation des moyens	1	0	2	2	0	2
<b>sous total éthique</b>	<b>5</b>	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>1</b>	<b>4</b>
<b>TOTAL</b>	<b>6</b>	<b>1</b>	<b>12</b>	<b>19</b>	<b>3</b>	<b>13</b>

remarques effectuées en séances	total Rm sans changement centre 5	Séance Rm+ après discussion alors que R - S1D3/C5	séance critiques non abordées dans rapport S1D2: C5	total Rm avec changement	total centre 6	Rm+ abordé centre 6
<b>critères administratifs</b>						
existence promoteur	0	0	0	0	1	0
assurance	0	0	0	0	2	0
compétence investigateur	0	0	0	0	3	2
<b>sous total administratif</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>2</b>
<b>critères scientifiques</b>						
pré requis	1	0	0	0	2	1
méthodologie	6	0	0	0	6	0
nombre de sujets	0	0	0	0	4	1
critères inclusion et exclusion	0	1	0	1	3	0
règles d'arrêt précoce	0	0	0	0	0	0
intérêt thérapeutique	2	0	0	0	2	0
intérêt scientifique	2	0	0	0	4	2
<b>sous total scientifique</b>	<b>11</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>21</b>	<b>4</b>
<b>critères éthiques</b>						
lettre d'information	0	0	0	0	5	2
consentement	0	0	0	0	3	2
bénéfice/risque adapté	2	0	1	1	3	3
sécurité du produit	1	0	0	0	0	0
qualification BID/SBID	0	0	1	1	4	3
adéquation des moyens	2	0	0	0	2	0
<b>sous total éthique</b>	<b>5</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>17</b>	<b>10</b>
<b>TOTAL</b>	<b>16</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>44</b>	<b>16</b>

<b>remarques effectuées en séances</b>	critiques abordées centre 6	explication centre 6	total Rm sans changement	Rm+ non abordées centre 6	Rm+ après discussion centre 6	critique alors R OK centre 6
<b>critères administratifs</b>						
existence promoteur	0	0	0	1	0	0
assurance	0	0	0	1	0	1
compétence investigateur	0	0	2	0	1	0
<b>sous total administratif</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>critères scientifiques</b>						
pré requis	0	0	1	1	0	0
méthodologie	0	1	1	0	2	3
nombre de sujets	2	0	3	0	1	0
critères inclusion et exclusion	1	0	1	0	1	1
règles d'arrêt précoce	0	0	0	0	0	0
intérêt thérapeutique	0	0	0	2	0	0
intérêt scientifique	0	0	2	2	0	0
<b>sous total scientifique</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>8</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>4</b>
<b>critères éthiques</b>						
lettre d'information	3	0	5	0	0	0
consentement	1	0	3	0	0	0
bénéfice/risque adapté	0	0	3	0	0	0
sécurité du produit	0	0	0	0	0	0
qualification BID/SBID	0	1	4	0	0	0
adéquation des moyens	0	0	0	2	0	0
<b>sous total éthique</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>15</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>TOTAL</b>	<b>7</b>	<b>2</b>	<b>25</b>	<b>9</b>	<b>5</b>	<b>5</b>

remarques effectuées en séances	total Rm avec changement	Total centre 7	Rm+ abordé centre 7	critiques abordées centre 7	total Rm sans changement centre 7	Rm+ non abordé centre 7
<b>critères administratifs</b>						
existence promoteur	1	0	0	0	0	0
assurance	2	0	0	0	0	0
compétence investigateur	1	3	2	0	2	0
<b>sous total administratif</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>0</b>
<b>critères scientifiques</b>						
pré requis	1	3	2	1	3	0
méthodologie	5	3	0	3	3	0
nombre de sujets	1	0	0	0	0	0
critères inclusion et exclusion	2	1	1	0	1	0
règles d'arrêt précoce	0	1	0	1	1	0
intérêt thérapeutique	2	3	2	1	3	0
intérêt scientifique	2	3	2	1	3	0
<b>sous total scientifique</b>	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>14</b>	<b>0</b>
<b>critères éthiques</b>						
lettre d'information	0	3	0	3	3	0
consentement	0	2	2	0	2	0
bénéfice/risque adapté	0	3	0	1	1	1
sécurité du produit	0	0	0	0	0	0
qualification BID/SBID	0	3	1	1	2	1
adéquation des moyens	2	1	1	0	1	0
<b>sous total éthique</b>	<b>2</b>	<b>12</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>9</b>	<b>2</b>
<b>TOTAL</b>	<b>19</b>	<b>29</b>	<b>13</b>	<b>12</b>	<b>25</b>	<b>2</b>

remarques effectuées en séances	Séance Rm+ après discussion alors R- centre 7	séance critiques non abordées dans rapport centre 7	total Rm avec changement centre 7	total centre 9	Rm+ abordé centre 9	Rm d'explication sur le protocole ou de commentaires S1D2
<b>critères administratifs</b>						
existence promoteur	0	0	0	0	0	0
assurance	0	0	0	1	0	0
compétence investigateur	0	1	1	2	2	0
<b>sous total administratif</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>0</b>
<b>critères scientifiques</b>						
pré requis	0	0	0	1	1	0
méthodologie	0	0	0	3	3	0
nombre de sujets	0	0	0	0	0	0
critères inclusion et exclusion	0	0	0	1	1	0
règles d'arrêt précoce	0	0	0	0	0	0
intérêt thérapeutique	0	0	0	2	2	0
intérêt scientifique	0	0	0	2	2	0
<b>sous total scientifique</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>9</b>	<b>9</b>	<b>0</b>
<b>critères éthiques</b>						
lettre d'information	0	0	0	2	1	0
consentement	0	0	0	1	1	0
bénéfice/risque adapté	1	0	2	3	1	1
sécurité du produit	0	0	0	0	0	0
qualification BID/SBID	0	0	1	1	1	0
adéquation des moyens	0	0	0	1	0	0
<b>sous total éthique</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>8</b>	<b>4</b>	<b>1</b>
<b>TOTAL</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>20</b>	<b>15</b>	<b>1</b>

remarques effectuées en séances	critique abordé	total sans changement	centre 10 total	Rm+ abordé centre 10	centre10 critique abordé dans rapport	Rm sans changement centre 10
<b>critères administratifs</b>						
existence promoteur	0	0	0	0	0	0
assurance	1	1	0	0	0	0
compétence investigateur	0	2	1	1	0	1
<b>sous total administratif</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
<b>critères scientifiques</b>						
pré requis	0	1	1	1	0	1
méthodologie	0	3	2	1	0	1
nombre de sujets	0	0	1	1	0	1
critères inclusion et exclusion	0	1	1	1	0	1
règles d'arrêt précoce	0	0	1	1	0	1
intérêt thérapeutique	0	2	3	3	0	3
intérêt scientifique	0	2	2	2	0	2
<b>sous total scientifique</b>	<b>0</b>	<b>9</b>	<b>11</b>	<b>10</b>	<b>0</b>	<b>10</b>
<b>critères éthiques</b>						
lettre d'information	1	2	3	1	1	2
consentement	0	1	1	1	0	1
bénéfice/risque adapté	1	3	1	1	0	1
sécurité du produit	0	0	0	0	0	0
qualification BID/SBID	0	1	0	0	0	0
adéquation des moyens	1	1	3	1	1	2
<b>sous total éthique</b>	<b>3</b>	<b>8</b>	<b>8</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>6</b>
<b>TOTAL</b>	<b>4</b>	<b>20</b>	<b>20</b>	<b>15</b>	<b>2</b>	<b>17</b>

remarques effectuées en séances	critiques non abordées centre 10	critique alors que R OK	Rm avec changement centre 10	centre 11 total	total Rmq sans changement: Rm+ abordé	total Rm avec changement: centre 11 Rm+ non abordé dans rapport S1D1
<b>critères administratifs</b>						
existence promoteur	0	0	0	0	0	0
assurance	0	0	0	1	1	0
compétence investigateur	0	0	0	1	0	1
<b>sous total administratif</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
pré requis	0	0	0	0	0	0
méthodologie	0	1	1	0	0	0
nombre de sujets	0	0	0	0	0	0
critères inclusion et exclusion	0	0	0	0	0	0
règles d'arrêt précoce	0	0	0	0	0	0
intérêt thérapeutique	0	0	0	1	1	0
intérêt scientifique	0	0	0	1	1	0
<b>sous total scientifique</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>0</b>
<b>critères éthiques</b>						
lettre d'information	0	1	1	1	1	0
consentement	0	0	0	1	1	0
bénéfice/risque adapté	0	0	0	1	1	0
sécurité du produit	0	0	0	1	0	1
qualification BID/SBID	0	0	0	1	1	0
adéquation des moyens	1	0	1	2	2	0
<b>sous total éthique</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>7</b>	<b>6</b>	<b>1</b>
<b>TOTAL</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>11</b>	<b>9</b>	<b>2</b>

remarques effectuées en séances	total centre 12	centre12 Rm+ abordé dans rappor S1D1	critique abordé centre 12	Rm d'explication sur le protocole ou de commentaires S2D13 centre 12	total Rm sans changement	Rm+ discussion centre 12
<b>critères administratifs</b>						
existence promoteur	0	0	0	0	0	0
assurance	0	0	0	0	0	0
compétence investigateur	0	0	0	0	0	0
<b>sous total administratif</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>critères scientifiques</b>						
pré requis	0	0	0	0	0	0
méthodologie	4	1	1	1	3	0
nombre de sujets	1	0	0	0	0	1
critères inclusion et exclusion	0	0	0	0	0	0
règles d'arrêt précoce	0	0	0	0	0	0
intérêt thérapeutique	2	1	0	0	1	1
intérêt scientifique	2	1	0	0	1	1
<b>sous total scientifique</b>	<b>9</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>5</b>	<b>3</b>
<b>critères éthiques</b>						
lettre d'information	1	0	1	0	1	0
consentement	0	0	0	0	0	0
bénéfice/risque adapté	1	0	1	0	1	0
sécurité du produit	1	1	0	0	1	0
qualification BID/SBID	0	0	0	0	0	0
adéquation des moyens	2	0	0	0	0	1
<b>sous total éthique</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>1</b>
<b>TOTAL</b>	<b>14</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>8</b>	<b>4</b>

remarques effectuées en séances	centre12 critiques non abordées dans rapport s1D2	centre12critiques s alors que le ou les rapport disait OK S1D2	total Rm avec changement	Centre 13 total	Rm+ abordé centre 13	critiques abordées centre 13
<b>critères administratifs</b>						
existence promoteur	0	0	0	0	0	0
assurance	0	0	0	2	0	0
compétence investigateur	0	0	0	1	0	1
<b>sous total administratif</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
<b>critères scientifiques</b>						
pré requis	0	0	0	3	3	0
méthodologie	0	1	1	6	2	0
nombre de sujets	0	0	1	1	0	0
critères inclusion et exclusion	0	0	0	1	0	0
règles d'arrêt précoce	0	0	0	0	0	0
intérêt thérapeutique	0	0	1	4	4	0
intérêt scientifique	0	0	1	1	1	0
<b>sous total scientifique</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>16</b>	<b>10</b>	<b>0</b>
<b>critères éthiques</b>						
lettre d'information	0	0	0	4	1	2
consentement	0	0	0	4	3	1
bénéfice/risque adapté	0	0	0	4	2	0
sécurité du produit	0	0	0	0	0	0
qualification BID/SBID	0	0	0	5	2	0
adéquation des moyens	1	0	2	1	1	0
<b>sous total éthique</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>18</b>	<b>9</b>	<b>3</b>
<b>TOTAL</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>6</b>	<b>37</b>	<b>19</b>	<b>4</b>

remarques effectuées en séances	total Rm sans changement	Rm+ non abordé centre 13	Rm+ après discussion centre 13	critiques non abordées centre 13	centre13critiques alors que le ou les rapport disait OK S2D8	total Rm avec changement
<b>critères administratifs</b>						
existence promoteur	0	0	0	0	0	0
assurance	0	1	0	1	0	2
compétence investigateur	1	0	0	0	0	0
<b>sous total administratif</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>2</b>
<b>critères scientifiques</b>						
pré requis	3	0	0	0	0	0
méthodologie	2	0	2	1	1	4
nombre de sujets	0	0	0	0	1	1
critères inclusion et exclusion	0	0	0	0	1	1
règles d'arrêt précoce	0	0	0	0	0	0
intérêt thérapeutique	4	0	0	0	0	0
intérêt scientifique	1	0	0	0	0	0
<b>sous total scientifique</b>	<b>10</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>6</b>
<b>critères éthiques</b>						
lettre d'information	3	0	0	1	0	1
consentement	4	0	0	0	0	0
bénéfice/risque adapté	2	1	0	1	0	2
sécurité du produit	0	0	0	0	0	0
qualification BID/SBID	2	1	1	1	0	3
adéquation des moyens	1	0	0	0	0	0
<b>sous total éthique</b>	<b>12</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>6</b>
<b>TOTAL</b>	<b>23</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	<b>14</b>

remarques effectuées en séances	centre 14 total	Rm+ abordées total centre 14	centre 14 critique abordées	total Rm sans changement	centre14 Rm+ NON abordé dans rapport	centre14 Rm+ après discussion alors que R -
<b>critères administratifs</b>						
existence promoteur	0	0	0	0	0	0
assurance	0	0	0	0	0	0
compétence investigateur	3	3	0	3	0	0
<b>sous total administratif</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>critères scientifiques</b>						
pré requis	1	0	0	0	0	1
méthodologie	3	2	0	2	0	0
nombre de sujets	2	2	0	2	0	0
critères inclusion et exclusion	0	0	0	0	0	0
règles d'arrêt précoce	1	0	1	1	0	0
intérêt thérapeutique	3	3	0	3	0	0
intérêt scientifique	2	1	0	1	1	0
<b>sous total scientifique</b>	<b>12</b>	<b>8</b>	<b>1</b>	<b>9</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>critères éthiques</b>						
lettre d'information	1	0	1	1	0	0
consentement	1	0	0	0	0	0
bénéfice/risque adapté	1	0	0	0	1	0
sécurité du produit	0	0	0	0	0	0
qualification BID/SBID	1	0	0	0	1	0
adéquation des moyens	2	0	0	0	0	0
<b>sous total éthique</b>	<b>6</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>0</b>
<b>TOTAL</b>	<b>21</b>	<b>11</b>	<b>2</b>	<b>13</b>	<b>3</b>	<b>1</b>

remarques effectuées en séances	critiques non abordées centre 14	total Rm avec changement	total centre 15	Rm+ abordé centre 15	critiques abordées centre 15	total Rm sans changement
<b>critères administratifs</b>						
existence promoteur	0	0	2	1	0	1
assurance	0	0	2	1	0	1
compétence investigateur	0	0	6	6	0	6
<b>sous total administratif</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>10</b>	<b>8</b>	<b>0</b>	<b>8</b>
<b>critères scientifiques</b>						
pré requis	0	1	5	3	2	5
méthodologie	1	1	4	2	2	4
nombre de sujets	0	0	3	1	1	2
critères inclusion et exclusion	0	0	5	3	2	5
règles d'arrêt précoce	0	0	2	1	1	2
intérêt thérapeutique	0	0	6	6	0	6
intérêt scientifique	0	1	6	5	0	5
<b>sous total scientifique</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>31</b>	<b>21</b>	<b>8</b>	<b>29</b>
<b>critères éthiques</b>						
lettre d'information	0	0	6	0	5	5
consentement	1	1	5	3	1	4
bénéfice/risque adapté	0	1	6	5	0	5
sécurité du produit	0	0	3	2	1	3
qualification BID/SBID	0	1	6	4	1	5
adéquation des moyens	2	2	5	3	0	3
<b>sous total éthique</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>31</b>	<b>17</b>	<b>8</b>	<b>25</b>
<b>TOTAL</b>	<b>4</b>	<b>8</b>	<b>72</b>	<b>46</b>	<b>16</b>	<b>62</b>

remarques effectuées en séances	Rm+ non abordé centre 15	centre15 Rm+ après discussion alors que R -	critiques non abordées centre 15	total Rm avec changement	centre 16 total	Rm+ abordé centre 16
<b>critères administratifs</b>						
existence promoteur	1	0	0	1	0	0
assurance	1	0	0	1	0	0
compétence investigateur	0	0	0	0	0	0
<b>sous total administratif</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>critères scientifiques</b>						
pré requis	0	0	0	0	0	0
méthodologie	0	0	0	0	3	2
nombre de sujets	0	0	1	1	0	0
critères inclusion et exclusion	0	0	0	0	0	0
règles d'arrêt précoce	0	0	0	0	0	0
intérêt thérapeutique	0	0	0	0	2	2
intérêt scientifique	1	0	0	1	2	2
<b>sous total scientifique</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>7</b>	<b>6</b>
<b>critères éthiques</b>						
lettre d'information	0	0	1	1	2	1
consentement	1	0	0	1	1	1
bénéfice/risque adapté	0	1	0	1	1	1
sécurité du produit	0	0	0	0	0	0
qualification BID/SBID	0	1	0	1	1	1
adéquation des moyens	0	0	2	2	0	0
<b>sous total éthique</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>5</b>	<b>4</b>
<b>TOTAL</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>10</b>	<b>12</b>	<b>10</b>

remarques effectuées en séances	Critiq abordé S2D2 C16	Rm d'explication sur le protocole S2D3 C16	total Rm sans changement	centre 17 total	séance Rm+ abordé dans rapport S2D3 C17	séance critique abordé dans rapport S2D3 C17
<b>critères administratifs</b>						
existence promoteur	0	0	0	0	0	0
assurance	0	0	0	0	0	0
compétence investigateur	0	0	0	1	1	0
<b>sous total administratif</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
<b>critères scientifiques</b>						
pré requis	0	0	0	1	0	0
méthodologie	0	1	3	0	0	0
nombre de sujets	0	0	0	0	0	0
critères inclusion et exclusion	0	0	0	0	0	0
règles d'arrêt précoce	0	0	0	1	0	0
intérêt thérapeutique	0	0	2	1	1	0
intérêt scientifique	0	0	2	1	1	0
<b>sous total scientifique</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>7</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>0</b>
<b>critères éthiques</b>						
lettre d'information	1	0	2	1	0	1
consentement	0	0	1	1	0	1
bénéfice/risque adapté	0	0	1	1	1	0
sécurité du produit	0	0	0	0	0	0
qualification BID/SBID	0	0	1	1	1	0
adéquation des moyens	0	0	0	0	0	0
<b>sous total éthique</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>2</b>
<b>TOTAL</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>12</b>	<b>9</b>	<b>5</b>	<b>2</b>

remarques effectuées en séances	total Rm sans changement	séance Rm+ non abordé dans rapport S2D3 C17	séance Rm+ alors que rapport S2D3 C17	total Rm avec changement	centre 18 total	centre 18 Rm+ abordés
<b>critères administratifs</b>						
existence promoteur	0	0	0	0	0	0
assurance	0	0	0	0	0	0
compétence investigateur	1	0	0	0	2	2
<b>sous total administratif</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>2</b>
<b>critères scientifiques</b>						
pré requis	0	0	1	1	1	0
méthodologie	0	0	0	0	3	0
nombre de sujets	0	0	0	0	0	0
critères inclusion et exclusion	0	0	0	0	3	0
règles d'arrêt précoce	0	1	0	1	0	0
intérêt thérapeutique	1	0	0	0	2	1
intérêt scientifique	1	0	0	0	2	2
<b>sous total scientifique</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>11</b>	<b>3</b>
<b>critères éthiques</b>						
lettre d'information	1	0	0	0	3	0
consentement	1	0	0	0	2	1
bénéfice/risque adapté	1	0	0	0	3	1
sécurité du produit	0	0	0	0	1	0
qualification BID/SBID	1	0	0	0	3	2
adéquation des moyens	0	0	0	0	1	1
<b>sous total éthique</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>13</b>	<b>5</b>
<b>TOTAL</b>	<b>7</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>26</b>	<b>10</b>

remarques effectuées en séances	centre 18 critiques abordées	centre 18 total Rm sans changement	centre18 Rm+ non abordé dans rapport	centre18 Rm+ après discussion alors que R -	centre18 critiques non abordées dans rapport	centre18critiques alors que le ou les rapport disait OK S1D1
<b>critères administratifs</b>						
existence promoteur	0	0	0	0	0	0
assurance	0	0	0	0	0	0
compétence investigateur	0	2	0	0	0	0
<b>sous total administratif</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>critères scientifiques</b>						
pré requis	0	0	0	1	0	0
méthodologie	2	2	0	0	0	1
nombre de sujets	0	0	0	0	0	0
critères inclusion et exclusion	2	2	0	0	0	1
règles d'arrêt précoce	0	0	0	0	0	0
intérêt thérapeutique	0	1	1	0	0	0
intérêt scientifique	0	2	0	0	0	0
<b>sous total scientifique</b>	<b>4</b>	<b>7</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>2</b>
<b>critères éthiques</b>						
lettre d'information	3	3	0	0	0	0
consentement	0	1	0	0	1	0
bénéfice/risque adapté	1	2	0	0	0	1
sécurité du produit	1	1	0	0	0	0
qualification BID/SBID	1	3	0	0	0	0
adéquation des moyens	0	1	0	0	0	0
<b>sous total éthique</b>	<b>6</b>	<b>11</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>TOTAL</b>	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>3</b>

remarques effectuées en séances	centre 18 total avec changement	centre 19 total	Rm+ abordé centre 19	centre 19 critiques abordées	total Rm sans changement	centre19 Rm+ après discussion alors que R -
<b>critères administratifs</b>						
existence promoteur	0	0	0	0	0	0
assurance	0	2	1	1	2	0
compétence investigateur	0	0	0	0	0	0
<b>sous total administratif</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>0</b>
<b>critères scientifiques</b>						
pré requis	1	2	2	0	2	0
méthodologie	1	3	2	1	3	0
nombre de sujets	0	0	0	0	0	0
critères inclusion et exclusion	1	1	0	0	0	1
règles d'arrêt précoce	0	0	0	0	0	0
intérêt thérapeutique	1	0	0	0	0	0
intérêt scientifique	0	1	1	0	1	0
<b>sous total scientifique</b>	<b>4</b>	<b>7</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>6</b>	<b>1</b>
<b>critères éthiques</b>						
lettre d'information	0	3	1	3	4	0
consentement	1	1	1	0	1	0
bénéfice/risque adapté	1	1	1	0	1	0
sécurité du produit	0	0	0	0	0	0
qualification BID/SBID	0	1	1	0	1	0
adéquation des moyens	0	2	0	1	1	0
<b>sous total éthique</b>	<b>2</b>	<b>8</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>8</b>	<b>0</b>
<b>TOTAL</b>	<b>6</b>	<b>17</b>	<b>10</b>	<b>6</b>	<b>16</b>	<b>1</b>

<b>remarques effectuées en séances</b>	centre 19 critiques non abordées	total Rm avec changement
<b>critères administratifs</b>		
existence promoteur	0	0
assurance	0	0
compétence investigateur	0	0
<b>sous total administratif</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>critères scientifiques</b>		
pré requis	0	0
méthodologie	1	1
nombre de sujets	0	0
critères inclusion et exclusion	0	1
règles d'arrêt précoce	0	0
intérêt thérapeutique	0	0
intérêt scientifique	0	0
<b>sous total scientifique</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>critères éthiques</b>		
lettre d'information	0	0
consentement	0	0
bénéfice/risque adapté	0	0
sécurité du produit	0	0
qualification BID/SBID	0	0
adéquation des moyens	0	0
<b>sous total éthique</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>TOTAL</b>	<b>1</b>	<b>2</b>



**ANNEXE VIII :**

**DISCORDANCES ENTRE LE DISCOURS DES MEMBRES  
ET LEURS RAPPORTS ECRITS**



<b>discordance discours des entretiens et rapports</b>	<b>grille de protection centre 1 MS</b>	thème abordé en séance	<b>grille de protection centre 1 MNS</b>	thème abordé en séance	<b>grille de protection centre 2 MS</b>	Thème abordé en séance
<b>critères administratifs</b>						
existence promoteur	<b>0</b>		<b>1</b>			
assurance	<b>1</b>					
compétence investigateur					<b>1</b>	<b>1</b>
<b>sous total administratif</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>critères scientifiques</b>						
pré requis		<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>		
méthodologie	<b>1</b>	<b>1</b>				<b>1</b>
nombre de sujets				<b>1</b>		<b>1</b>
critères inclusion et exclusion		<b>1</b>	<b>1</b>			
règles d'arrêt précoce			<b>1</b>			
intérêt thérapeutique		<b>1</b>		<b>1</b>		<b>1</b>
intérêt scientifique		<b>1</b>		<b>1</b>		<b>1</b>
<b>sous total scientifique</b>	<b>1</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>4</b>
<b>critères éthiques</b>						
lettre d'information	<b>1</b>	<b>1</b>			<b>1</b>	<b>1</b>
consentement	<b>1</b>				<b>1</b>	<b>1</b>
bénéfice/risque adapté	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
sécurité du produit						
qualification BID/SBID				<b>1</b>		<b>1</b>
adéquation des moyens				<b>1</b>		
<b>sous total éthique</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>TOTAL</b>	<b>5</b>	<b>7</b>	<b>5</b>	<b>7</b>	<b>4</b>	<b>9</b>

<b>discordance discours des entretiens et rapports</b>	<b>grille de protection centre 3 MS</b>	Thème abordé en séance	<b>grille de protection centre 3 MNS</b>	Thème abordé en séance	<b>grille de protection centre 4 MS</b>	Thème abordé en séance
<b>critères administratifs</b>						
existence promoteur		1				
assurance					1	1
compétence investigateur		1				1
<b>sous total administratif</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>critères scientifiques</b>						
pré requis		1			1	1
méthodologie		1				1
nombre de sujets						1
critères inclusion et exclusion		1				
règles d'arrêt précoce		1				
intérêt thérapeutique		1				1
intérêt scientifique		1				1
<b>sous total scientifique</b>	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>5</b>
<b>critères éthiques</b>						
lettre d'information		1	1	1		
consentement	1	1		1	1	1
bénéfice/risque adapté			1			1
sécurité du produit						
qualification BID/SBID	1					1
adéquation des moyens						1
<b>sous total éthique</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>4</b>
<b>TOTAL</b>	<b>2</b>	<b>10</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>11</b>

<b>discordance discours des entretiens et rapports</b>	<b>grille de protection président centre 5</b>	Thème abordé en séance premier rapport	thème abordé deuxième rapport	<b>grille de protection membre scientifique centre 5</b>	Thème abordé en séance	
<b>critères administratifs</b>						
existence promoteur			1		1	
assurance					1	
compétence investigateur		1				
<b>sous total administratif</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	
<b>critères scientifiques</b>						
pré requis		1	1	1	1	
méthodologie	1			1	1	
nombre de sujets						
critères inclusion et exclusion			1		1	
règles d'arrêt précoce						
intérêt thérapeutique		1	1		1	
intérêt scientifique		1			1	
<b>sous total scientifique</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	
<b>critères éthiques</b>						
lettre d'information	1	1	1	1	1	
consentement		1	1		1	
bénéfice/risque adapté	1	1	1			
sécurité du produit	1	non nécessaire				
qualification BID/SBID		1	1			
adéquation des moyens						
<b>sous total éthique</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	
<b>TOTAL</b>	<b>4</b>	<b>8</b>	<b>8</b>	<b>3</b>	<b>9</b>	

<b>discordance discours des entretiens et rapports</b>	<b>grille de protection membre scientifique centre 6</b>	Thème abordé en séance premier rapport	thème abordé deuxième rapport	<b>grille de protection MNS centre 6</b>	Thème abordé en séance	
<b>critères administratifs</b>						
existence promoteur		1	1		1	
assurance			1			
compétence investigateur		1	1		1	
<b>sous total administratif</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	
<b>critères scientifiques</b>						
pré requis		1	1		1	
méthodologie	<b>1</b>	1	1		ne sait pas	
nombre de sujets		1	1		ne sait pas	
critères inclusion et exclusion		1	1		1	
règles d'arrêt précoce						
intérêt thérapeutique			1			
intérêt scientifique			1			
<b>sous total scientifique</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>6</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	
<b>critères éthiques</b>						
lettre d'information	<b>1</b>	1	1	<b>1</b>	1	
consentement		1	1	<b>1</b>		
bénéfice/risque adapté	<b>1</b>	1	1	<b>1</b>		
sécurité du produit	<b>1</b>	non nécessaire				
qualification BID/SBID		1	1		1	
adéquation des moyens			1			
<b>sous total éthique</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	
<b>TOTAL</b>	<b>4</b>	<b>10</b>	<b>14</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	

<b>discordance discours des entretiens et rapports</b>	<b>grille de protection centre 10 MS</b>	thème abordé en séance premier rapport	thème abordé deuxième rapport	<b>grille de protection centre 12 MS</b>	Thème abordé en séance	
<b>critères administratifs</b>						
existence promoteur		1			1	
assurance		1	1		1	
compétence investigateur		1	1		1	
<b>sous total administratif</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	
<b>critères scientifiques</b>						
pré requis	1	1	1			
méthodologie	1	1	1	1	1	
nombre de sujets		1	1		1	
critères inclusion et exclusion		1	1	1	1	
règles d'arrêt précoce			1	1		
intérêt thérapeutique	1	1	1		1	
intérêt scientifique		1	1		1	
<b>sous total scientifique</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	
<b>critères éthiques</b>						
lettre d'information	1	1			1	
consentement	1	1	1			
bénéfice/risque adapté		1				
sécurité du produit		1				
qualification BID/SBID		1				
adéquation des moyens		1	1	1		
<b>sous total éthique</b>	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	
<b>TOTAL</b>	<b>5</b>	<b>15</b>	<b>11</b>	<b>4</b>	<b>9</b>	

<b>discordance discours des entretiens et rapports</b>	<b>grille de protection centre 12 MNS</b>	Thème abordé en séance	<b>grille protection centre 14 MS</b>	Thème abordé en séance	<b>Grille de protection centre 15 MNS</b>	Thème abordé en séance
<b>critères administratifs</b>						
existence promoteur		1				
assurance		1				
compétence investigateur				1		
<b>sous total administratif</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>critères scientifiques</b>						
pré requis		1	1		1	
méthodologie			1	1		
nombre de sujets						
critères inclusion et exclusion		1				
règles d'arrêt précoce						
intérêt thérapeutique			1	1		
intérêt scientifique			1	1		
<b>sous total scientifique</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
<b>critères éthiques</b>						
lettre d'information	1	1			1	1
consentement	1	1				1
bénéfice/risque adapté		1	1	1		
sécurité du produit		1				
qualification BID/SBID		1	1	1		
adéquation des moyens		1				
<b>sous total éthique</b>	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>TOTAL</b>	<b>2</b>	<b>10</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>2</b>	<b>2</b>

<b>discordance discours des entretiens et rapports</b>	<b>grille de protection centre 16 MS</b>	thème abordé en séance	<b>grille de protection centre 17 MNS</b>	thème abordé en séance	<b>grille de protection centre 18 MS</b>	thème abordé en séance
<b>critères administratifs</b>						
existence promoteur		1		1		1
assurance		1		1		1
compétence investigateur		1		1		1
<b>sous total administratif</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>3</b>
<b>critères scientifiques</b>						
pré requis	1	1	1	1	1	1
méthodologie		1	1	1	1	1
nombre de sujets				1		
critères inclusion et exclusion		1		1		1
règles d'arrêt précoce	1			1		
intérêt thérapeutique		1		1		
intérêt scientifique		1		1	1	
<b>sous total scientifique</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>7</b>	<b>3</b>	<b>3</b>
<b>critères éthiques</b>						
lettre d'information		1		1	1	1
consentement		1		1	1	1
bénéfice/risque adapté		1	1	1	1	1
sécurité du produit	1	1		1		
qualification BID/SBID		1		1		1
adéquation des moyens		1		1		1
<b>sous total éthique</b>	<b>1</b>	<b>6</b>	<b>1</b>	<b>6</b>	<b>3</b>	<b>5</b>
<b>TOTAL</b>	<b>3</b>	<b>14</b>	<b>3</b>	<b>16</b>	<b>6</b>	<b>11</b>

<b>discordance discours des entretiens et rapports</b>	<b>grille de protection centre 19 président</b>	thème abordé en séance	<b>grille de protection centre 19 MS</b>	thème abordé en séance
<b>critères administratifs</b>				
existence promoteur		1		
assurance				
compétence investigateur		1		1
<b>sous total administratif</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
<b>critères scientifiques</b>				
pré requis	1	1		1
méthodologie	1	1		1
nombre de sujets				1
critères inclusion et exclusion		1		1
règles d'arrêt précoce				1
intérêt thérapeutique		1		1
intérêt scientifique				1
<b>sous total scientifique</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>7</b>
<b>critères éthiques</b>				
lettre d'information	1	1	1	1
consentement		1		1
bénéfice/risque adapté		1	1	1
sécurité du produit		1		
qualification BID/SBID	1	1		1
adéquation des moyens				1
<b>sous total éthique</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>5</b>
<b>TOTAL</b>	<b>4</b>	<b>11</b>	<b>2</b>	<b>13</b>

**ANNEXE IX :**

**DISCORDANCES ENTRE LES RAPPORTS DITS ET ECRITS**



<b>discordances entre les rapports écrits et oraux</b>	<b>centre 3: grille utilisée</b>	centre 3: Rm+ non abordée	centre 3: Rm+ alors que Rm- de notée	centre 3: Rm- non abordé	centre 3: marque ne sait pas alors que Rm+ en sénace	
<b>critères administratifs</b>						
existence promoteur		0	0	0		
assurance		0	0	0		
compétence investigateur		0	0	0		
<b>sous total administratif</b>		<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	
<b>critères scientifiques</b>						
pré requis		1	2	0	0	
méthodologie		1	1	0	0	
nombre de sujets		1	0	0	0	
critères inclusion et exclusion		0	1	0	4	
règles d'arrêt précoce		0	0	0	0	
intérêt thérapeutique		0	0	0	0	
intérêt scientifique		0	0	0	0	
<b>sous-total scientifique</b>		<b>0</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	
<b>critères éthiques</b>						
lettre d'information		0	1	0	0	
consentement		2	0	0	0	
bénéfice/risque>oui		9	0	3	1	
sécurité du produit		0	0	0	0	
qualification BID/SBID		1	1	0	0	
adéquation des moyens		0	0	0	0	
<b>sous total éthique</b>		<b>12</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	
<b>nombre total de Rm (remarques)</b>		<b>12</b>	<b>6</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	
<b>nombre total de rapports</b>	<b>25</b>					
<b>grilles non remplies</b>	<b>4</b>					
<b>Grilles remplis</b>	<b>11</b>					
<b>nombre de rapporteurs qui ne se sont pas exprimés à l'oral</b>						
<b>nombre de rapports discordants</b>	<b>11</b>					

<b>discordances entre les rapports écrits et oraux</b>	centre 3: marque ne sait pas et ne dit rien en séance	<b>centre 6 grille utilisée</b>	centre 6: Rm+ non abordée	centre 6: Rm- non abordée	centre 6: Rm- alors que le rapport disait OK	
<b>critères administratifs</b>						
existence promoteur			3			
assurance						
compétence investigateur				1		
<b>sous total administratif</b>	<b>0</b>		<b>3</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	
<b>critères scientifiques</b>						
pré requis	0		1	0	0	
méthodologie	0		0	0	2	
nombre de sujets	0		3	0	0	
critères inclusion et exclusion	0		5	0	0	
règles d'arrêt précoce	0		0	0	0	
intérêt thérapeutique	0		0	0	0	
intérêt scientifique	0		0	0	0	
<b>sous-total scientifique</b>	<b>0</b>		<b>9</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	
<b>critères éthiques</b>						
lettre d'information	0		0	0	0	
consentement	0		0	0	0	
bénéfice/risque>oui	3		1	0	0	
sécurité du produit	0		0	0	0	
qualification BID/SBID	1		1	0	0	
adéquation des moyens	0		3	0	0	
<b>sous total éthique</b>	<b>4</b>		<b>5</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	
<b>nombre total de Rm (remarques)</b>	<b>4</b>		<b>17</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	
<b>nombre total de rapports</b>			<b>8</b>			
<b>grilles non remplies</b>			<b>0</b>			
<b>Grilles remplis</b>			<b>8</b>			
<b>nombre de rapporteurs qui ne se sont pas exprimés à l'oral</b>						
<b>nombre de rapports discordants</b>			<b>5</b>			

<b>discordances entre les rapports écrits et oraux</b>	<b>centre 12</b>	centre 12: Rm+ non abordée	centre 12: Rm- non abordée	centre 12: Rm- alors que le rapport disait OK	centre 12: marque ne sait pas alors que Rm+ en sénace	
<b>critères administratifs</b>						
existence promoteur		50		0	0	
assurance		10	8	0	0	
compétence investigateur		9	3	0	0	
<b>sous total administratif</b>		<b>69</b>	<b>11</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	
<b>critères scientifiques</b>						
pré requis		11	4	0	0	
méthodologie		8	5	0	1	
nombre de sujets		1	3	0	0	
critères inclusion et exclusion		18	7	1	0	
règles d'arrêt précoce		1	2	0	0	
intérêt thérapeutique		3	0	0	0	
intérêt scientifique		2	0	0	0	
<b>sous-total scientifique</b>		<b>44</b>	<b>21</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	
<b>critères éthiques</b>						
lettre d'information		18	14	1	0	
consentement		17	1	1	0	
bénéfice/risque>oui		17	5	1	0	
sécurité du produit		8	2	1	0	
qualification BID/SBID		12	3	1	0	
adéquation des moyens		4	3	0	0	
<b>sous total éthique</b>		<b>76</b>	<b>28</b>	<b>5</b>	<b>0</b>	
<b>nombre total de Rm (remarques)</b>		<b>189</b>	<b>60</b>	<b>6</b>	<b>1</b>	
<b>nombre total de rapports</b>	<b>57</b>					
<b>grilles non remplies</b>	<b>2</b>					
<b>Grilles remplis</b>	<b>55</b>					
<b>nombre de rapporteurs qui ne se sont pas exprimés à l'oral</b>	<b>12</b>					
<b>nombre de rapports discordants</b>	<b>41</b>					

<b>discordances entre les rapports écrits et oraux</b>	<b>centre 16</b>	<b>centre 17</b>	<b>centre 19</b>	centre 19: Rm+ non abordée	centre 19: Rm- alors que le rapport disait OK
<b>critères administratifs</b>					
existence promoteur				0	0
assurance				0	0
compétence investigateur				2	0
<b>sous total administratif</b>				<b>2</b>	<b>0</b>
<b>critères scientifiques</b>					
pré requis				3	0
méthodologie				0	0
nombre de sujets				0	0
critères inclusion et exclusion				0	0
règles d'arrêt précoce				0	0
intérêt thérapeutique				0	0
intérêt scientifique				0	0
<b>sous-total scientifique</b>				<b>3</b>	<b>0</b>
<b>critères éthiques</b>					
lettre d'information				0	0
consentement				0	0
bénéfice/risque>oui				0	1
sécurité du produit				1	0
qualification BID/SBID				0	0
adéquation des moyens				2	0
<b>sous total éthique</b>				<b>3</b>	<b>1</b>
<b>nombre total de Rm (remarques)</b>				<b>8</b>	<b>1</b>
<b>nombre total de rapports</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>11</b>		
<b>grilles non remplies</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>2</b>		
<b>Grilles remplis</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>5</b>		
<b>nombre de rapporteurs qui ne se sont pas exprimés à l'oral</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>		
<b>nombre de rapports discordants</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>5</b>		

**ANNEXE X :**

**REMARQUES DES RAPPORTEURS NON SCIENTIFIQUES**



Remarques (Rm) + et - Rapporteurs non scientifiques	Rm+ centre1	Rm- centre 1	total Rm centre 1	Rm+ centre 2	Rm- centre 2	Total centre 2
<b>critères administratifs</b>						
existence promoteur	1	0	1	1	0	1
assurance	2	1	3	0	1	1
compétence investigateur	3	0	3	1		1
<b>sous-total administratif</b>	<b>6</b>	<b>1</b>	<b>7</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>3</b>
<b>critères scientifiques</b>						
pré requis	4	0	4	1	0	1
méthodologie	1	1	2	0	1	1
nombre de sujets	2	1	3	0	1	1
critères inclusion et exclusion	1	2	3	1	0	1
règles d'arrêt précoce	0	0	0		0	0
intérêt thérapeutique	4	1	5	1	0	1
intérêt scientifique	4	0	4	1	0	1
<b>sous-total scientifique</b>	<b>16</b>	<b>5</b>	<b>21</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>6</b>
<b>critères éthiques</b>						
lettre d'information	0	6	6	0	1	1
consentement	1	2	3	0	1	1
bénéfice/risque adapté	5	1	6	1	0	1
sécurité du produit	0	0	0	0	0	0
qualification BID/SBID	4	2	6	1	0	1
adéquation des moyens	2	2	4	0	0	0
<b>sous-total éthique</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>25</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>4</b>
<b>TOTAL</b>	<b>34</b>	<b>19</b>	<b>53</b>	<b>8</b>	<b>5</b>	<b>13</b>

<b>Remarques + et - Rapporteurs non scientifiques</b>	<b>Rm+ centre 3</b>	<b>Rm- centre 3</b>	<b>Total centre 3</b>	<b>Rm+ centre 6</b>	<b>Rm- centre 6</b>	<b>total centre 6</b>
<b>critères administratifs</b>						
existence promoteur	2	0	2	0	0	0
assurance	2	0	2	0	0	0
compétence investigateur	1	0	1	0	1	1
<b>sous-total administratif</b>	<b>5</b>	<b>0</b>	<b>5</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>critères scientifiques</b>						
pré requis	2	1	3	0	0	0
méthodologie	2	1	3	0	ne sait pas	0
nombre de sujets	0	ne sait pas	0	0	ne sait pas	0
critères inclusion et exclusion	3	0	3	0	1	1
règles d'arrêt précoce	0	0	0	0	0	0
intérêt thérapeutique	2	0	2	0	0	0
intérêt scientifique	2	0	2	0	0	0
<b>sous-total scientifique</b>	<b>11</b>	<b>2</b>	<b>13</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>critères éthiques</b>						
lettre d'information	0	4	4	0	1	1
consentement	1	3	4	1	0	1
bénéfice/risque adapté	0	0	0	1	0	1
sécurité du produit	0	1	1	0	0	0
qualification BID/SBID	0	1	1	1	0	1
adéquation des moyens	1	0	1	0	0	0
<b>sous-total éthique</b>	<b>2</b>	<b>9</b>	<b>11</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>4</b>
<b>TOTAL</b>	<b>18</b>	<b>12</b>	<b>30</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>6</b>

Remarques + et - Rapporteurs non scientifiques	Rm+ centre 7	Rm- centre 7	total centre 7	Rm+ centre 8	Rm- centre 8	total centre 8
<b>critères administratifs</b>						
existence promoteur	1	0	1	1		1
assurance	1	0	1	1		1
compétence investigateur	1	ne sait pas	1		1	1
<b>sous-total administratif</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>3</b>
<b>critères scientifiques</b>						
pré requis	1	0	1	0	1	1
méthodologie	0	ne sait pas	0	1	0	1
nombre de sujets	0	ne sait pas	0	0	1	1
critères inclusion et exclusion	2	0	2	0	1	1
règles d'arrêt précoce	1	0	1	1	0	1
intérêt thérapeutique	2	1	3	1	0	1
intérêt scientifique	2	1	3	1	0	1
<b>sous-total scientifique</b>	<b>8</b>	<b>2</b>	<b>10</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>7</b>
<b>critères éthiques</b>						
lettre d'information	0	3	3	1	0	1
consentement	2	0	2	1	0	1
bénéfice/risque adapté	0	1	1	1	0	1
sécurité du produit	1	0	1	0	0	0
qualification BID/SBID	0	1	1	1	0	1
adéquation des moyens	1	0	1	1	0	1
<b>sous-total éthique</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>9</b>	<b>5</b>	<b>0</b>	<b>5</b>
<b>TOTAL</b>	<b>15</b>	<b>8</b>	<b>23</b>	<b>11</b>	<b>4</b>	<b>15</b>

<b>Remarques + et - Rapporteurs non scientifiques</b>	<b>Rm+ centre 9</b>	<b>Rm- centre 9</b>	<b>total centre 9</b>	<b>Rm+ centre 11</b>	<b>Rm- centre 11</b>	<b>total centre11</b>
<b>critères administratifs</b>						
existence promoteur			0	1	0	1
assurance		1	1	1	1	2
compétence investigateur		1	1	0	0	0
<b>sous-total administratif</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>3</b>
<b>critères scientifiques</b>						
pré requis			0	0	0	
méthodologie			0	1	0	
nombre de sujets			0	1	0	
critères inclusion et exclusion			0	1	0	
règles d'arrêt précoce			0	0	0	
intérêt thérapeutique			0	1	0	
intérêt scientifique			0	2	0	
<b>sous-total scientifique</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>0</b>	
<b>critères éthiques</b>						
lettre d'information		1	1	2	0	
consentement	1		1	2	0	
bénéfice/risque adapté	1		1	1	0	
sécurité du produit			0	0	0	
qualification BID/SBID	1		1	1	0	
adéquation des moyens			0	1	0	
<b>sous-total éthique</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>7</b>		
<b>TOTAL</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>15</b>	<b>1</b>	

<b>Remarques + et - Rapporteurs non scientifiques</b>	<b>Rm+ centre 12</b>	<b>Rm- centre 12</b>	<b>total C12</b>	<b>Rm+ centre 14</b>	<b>Rm- centre 14</b>	<b>totalCentre 14</b>
<b>critères administratifs</b>						
existence promoteur	0	0	0	0	0	0
assurance	1	2	3	0	0	0
compétence investigateur	1	0	1	0	0	0
<b>sous-total administratif</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>critères scientifiques</b>						
pré requis	3	0	3	0	0	0
méthodologie	3	2	5	0	0	0
nombre de sujets	0	0	0	0	0	0
critères inclusion et exclusion	6	1	7	0	0	0
règles d'arrêt précoce	0	0	0	0	0	0
intérêt thérapeutique	2	0	2	0	0	0
intérêt scientifique	3	0	3	0	0	0
<b>sous-total scientifique</b>	<b>17</b>	<b>3</b>	<b>20</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>critères éthiques</b>						
lettre d'information	4	2	6	0	0	0
consentement	6	0	6	0	0	0
bénéfice/risque adapté	1	1	2	0	0	0
sécurité du produit	4	0	4	0	0	0
qualification BID/SBID	2	0	2	0	0	0
adéquation des moyens	0	2	2	0	0	0
<b>sous-total éthique</b>	<b>17</b>	<b>5</b>	<b>22</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>TOTAL</b>	<b>36</b>	<b>10</b>	<b>46</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

<b>Remarques + et - Rapporteurs non scientifiques</b>	<b>Rm+ centre 15</b>	<b>Rm- centre 15</b>	<b>total centre 15</b>	<b>Rm+ centre 17</b>	<b>Rm- centre 17</b>	<b>Total Centre 17</b>
<b>critères administratifs</b>						
existence promoteur	0	0	0	1	0	1
assurance	0	0	0	1	0	1
compétence investigateur	0	0	0	1	0	1
<b>sous-total administratif</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>3</b>
<b>critères scientifiques</b>						
pré requis	0	0	0	1	0	1
méthodologie	0	0	0	1	0	1
nombre de sujets	0	0	0	1	ne sait pas	1
critères inclusion et exclusion	0	0	0	1	0	1
règles d'arrêt précoce	0	0	0	1	0	1
intérêt thérapeutique	0	0	0	1	0	1
intérêt scientifique	0	0	0	1	0	1
<b>sous-total scientifique</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>7</b>	<b>0</b>	<b>7</b>
<b>critères éthiques</b>						
lettre d'information	0	4	4	1	0	1
consentement	0	2	2	1	0	1
bénéfice/risque adapté	0	0	0	1	0	1
sécurité du produit	0	0	0	1	0	1
qualification BID/SBID	0	0	0	1	0	1
adéquation des moyens	0	0	0	1	0	1
<b>sous-total éthique</b>	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>0</b>	<b>6</b>
<b>TOTAL</b>	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>16</b>	<b>0</b>	<b>16</b>

<b>Remarques + et - Rapporteurs non scientifiques</b>	<b>Rm+ centre 19</b>	<b>Rm- centre 19</b>	<b>Total centre 19</b>
<b>critères administratifs</b>			
existence promoteur	0	0	0
assurance	1	1	2
compétence investigateur	3	0	3
<b>sous-total administratif</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>5</b>
<b>critères scientifiques</b>			
pré requis	1	1	2
méthodologie	5	0	5
nombre de sujets	0	0	0
critères inclusion et exclusion	0	0	0
règles d'arrêt précoce	0	0	0
intérêt thérapeutique	3	0	3
intérêt scientifique	3	0	3
<b>sous-total scientifique</b>	<b>12</b>	<b>1</b>	<b>13</b>
<b>critères éthiques</b>			
lettre d'information	0	5	5
consentement	4	0	4
bénéfice/risque adapté	3	0	3
sécurité du produit	1	0	1
qualification BID/SBID	2	1	3
adéquation des moyens	3	8	11
<b>sous-total éthique</b>	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>27</b>
<b>TOTAL</b>	<b>29</b>	<b>16</b>	<b>45</b>



**ANNEXE XI :**

**NOMBRE TOTAL DE REMARQUES**  
**(RAPPORTS ET SEANCES),**  
**PAR CENTRE**



<b>total des remarques des rapporteurs et des séances</b>	total centre 1	total centre 2	total centre 3	total centre 4	total centre 5	centre 6 total
<b>critères administratifs</b>						
existence promoteur	2	1	6	1	6	5
assurance	5	4	14	4	8	7
compétence investigateur	5	4	8	22	9	11
<b>sous-total administratif</b>	<b>12</b>	<b>9</b>	<b>28</b>	<b>27</b>	<b>23</b>	<b>23</b>
<b>scientifiques</b>						
pré requis	8	3	19	19	14	8
méthodologie	9	5	24	23	17	13
nombre de sujets	6	3	14	17	1	8
critères inclusion et exclusion	7	3	20	13	13	7
règles d'arrêt précoce	1	0	5	0	0	0
intérêt thérapeutique	12	4	16	23	14	6
intérêt scientifique	7	4	15	23	13	8
<b>sous-total scientifique</b>	<b>50</b>	<b>22</b>	<b>113</b>	<b>118</b>	<b>72</b>	<b>50</b>
<b>critères éthiques</b>						
lettre d'information	8	5	24	25	14	13
consentement	3	4	14	17	13	11
bénéfice/risque adapté	11	4	6	17	15	10
sécurité du produit	4	0	2	3	3	0
qualification BID/SBID	10	4	13	18	13	11
adéquation des moyens	8	3	12	11	9	5
<b>sous-total éthique</b>	<b>44</b>	<b>20</b>	<b>71</b>	<b>91</b>	<b>67</b>	<b>50</b>
<b>TOTAL</b>	<b>106</b>	<b>51</b>	<b>212</b>	<b>236</b>	<b>162</b>	<b>123</b>

<b>total des remarques des rapporteurs et des séances</b>	centre 7 total	centre 10 total	centre 12 total	centre 13 total	centre 14 total	
<b>critères administratifs</b>						
existence promoteur	2	3	0	2	0	
assurance	2	4	7	6	0	
compétence investigateur	7	6	4	10	5	
<b>sous-total administratif</b>	<b>11</b>	<b>13</b>	<b>11</b>	<b>18</b>	<b>5</b>	
<b>scientifiques</b>						
pré requis	10	6	14	14	3	
méthodologie	10	7	22	17	5	
nombre de sujets	1	5	5	2	4	
critères inclusion et exclusion	5	6	20	8	0	
règles d'arrêt précoce	3	4	1	0	2	
intérêt thérapeutique	11	8	9	13	6	
intérêt scientifique	11	7	8	10	4	
<b>sous-total scientifique</b>	<b>51</b>	<b>43</b>	<b>80</b>	<b>64</b>	<b>24</b>	
<b>critères éthiques</b>						
lettre d'information	12	8	18	15	3	
consentement	8	6	15	14	1	
bénéfice/risque adapté	9	5	13	14	3	
sécurité du produit	4	2	10	3	0	
qualification BID/SBID	9	4	10	14	3	
adéquation des moyens	4	8	9	8	2	
<b>sous-total éthique</b>	<b>46</b>	<b>33</b>	<b>75</b>	<b>68</b>	<b>13</b>	
<b>TOTAL</b>	<b>108</b>	<b>89</b>	<b>166</b>	<b>150</b>	<b>42</b>	

<b>total des remarques des rapporteurs et des séances</b>	centre 15 total	centre 16 total	centre17 total	centre18 total	centre19 total
<b>critères administratifs</b>					
existence promoteur	4	3	3	2	2
assurance	4	3	3	2	5
compétence investigateur	13	3	5	3	10
<b>sous-total administratif</b>	<b>21</b>	<b>9</b>	<b>11</b>	<b>7</b>	<b>17</b>
<b>scientifiques</b>					
pré requis	11	4	5	3	10
méthodologie	11	7	5	5	15
nombre de sujets	8	1	2	0	3
critères inclusion et exclusion	12	3	5	5	5
règles d'arrêt précoce	4	1	4	0	0
intérêt thérapeutique	13	6	5	3	8
intérêt scientifique	12	6	5	3	8
<b>sous-total scientifique</b>	<b>71</b>	<b>28</b>	<b>31</b>	<b>19</b>	<b>49</b>
<b>critères éthiques</b>					
lettre d'information	16	5	6	6	13
consentement	13	4	6	4	11
bénéfice/risque adapté	13	5	6	5	10
sécurité du produit	9	3	3	2	4
qualification BID/SBID	13	5	6	5	9
adéquation des moyens	9	3	3	3	11
<b>sous-total éthique</b>	<b>73</b>	<b>25</b>	<b>30</b>	<b>25</b>	<b>58</b>
<b>TOTAL</b>	<b>165</b>	<b>62</b>	<b>72</b>	<b>51</b>	<b>124</b>



**ANNEXE XII :**

**LOI N° 2004-806 DU 9 AOUT 2004  
RELATIVE A LA POLITIQUE DE SANTE**

# **LOI n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique (1)**

L'Assemblée nationale et le Sénat ont adopté,

Le Président de la République promulgue la loi dont la teneur suit :

## **Chapitre II**

Recherches biomédicales

### **Article 88**

Le chapitre Ier du titre II du livre Ier de la première partie du code de la santé publique est ainsi modifié :

I. - Les articles L. 1121-7 et L. 1121-8 deviennent les articles L. 1121-10 et L. 1121-11.

II. - L'article L. 1121-1 est ainsi rédigé :

« Art. L. 1121-1. - Les recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales sont autorisées dans les conditions prévues au présent livre et sont désignées ci-après par les termes "recherche biomédicale.

« Les dispositions du présent titre ne s'appliquent pas :

« 1° Aux 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 ;

« 2° Aux recherches visant à évaluer les soins courants, autres que celles portant sur des produits mentionnés à l'article L. 5311-1 et figurant sur une liste fixée par décret en Conseil d'Etat, 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 consultatif du comité mentionné à l'article L. 1123-1. Ce protocole précise également les modalités d'information des personnes concernées.

« La personne physique ou la personne morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain, qui en assure la gestion et qui vérifie que son financement est prévu, est dénommée le promoteur. Celui-ci ou son représentant légal doit être établi dans la Communauté européenne. Lorsque plusieurs personnes prennent l'initiative d'une même recherche biomédicale, elles désignent une personne physique ou morale qui aura la qualité de promoteur et assumera les obligations correspondantes en application du présent livre.

« La ou les personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche sur un lieu sont dénommées investigateurs.

« Lorsque le promoteur d'une recherche biomédicale confie sa réalisation à plusieurs investigateurs, sur un même lieu ou sur plusieurs lieux en France, le promoteur désigne parmi les investigateurs un coordonnateur. »

III. - L'article L. 1121-2 est complété par trois alinéas ainsi rédigés :

« - si la recherche biomédicale n'a pas été conçue de telle façon que soient réduits au minimum la douleur, les désagréments, la peur et tout autre inconvénient prévisible lié à la maladie ou à la recherche, en tenant compte particulièrement du degré de maturité pour les mineurs et de la capacité de compréhension pour les majeurs hors d'état d'exprimer leur consentement.

« L'intérêt des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale prime toujours les seuls intérêts de la science et de la société.

« La recherche biomédicale ne peut débuter que si l'ensemble de ces conditions sont remplies. Leur respect doit être constamment maintenu. »

IV. - L'article L. 1121-3 est ainsi modifié :

1° Au premier alinéa, après les mots : « effectuées que », sont insérés les mots : « si elles sont réalisées dans les conditions suivantes : » ;

2° Il est complété par trois alinéas ainsi rédigés :

« Par dérogation au deuxième alinéa, les recherches biomédicales autres que celles portant sur des produits mentionnés à l'article L. 5311-1 et figurant sur une liste fixée par décret en Conseil d'Etat, qui ne comportent que des risques négligeables et n'ont aucune influence sur la prise en charge médicale de la personne qui s'y prête, peuvent être effectuées sous la direction et la surveillance d'une personne qualifiée.

« Les recherches biomédicales portant sur des médicaments sont réalisées dans le respect des règles de bonnes pratiques cliniques fixées par arrêté du ministre chargé de la santé sur proposition de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Pour les autres recherches, des recommandations de bonnes pratiques sont fixées par arrêté du ministre chargé de la santé, sur proposition de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé pour les produits mentionnés à l'article L. 5311-1.

« Les personnes chargées du contrôle de qualité d'une recherche biomédicale et dûment mandatées à cet effet par le promoteur ont accès, sous réserve de l'accord des personnes concernées, aux données individuelles strictement nécessaires à ce contrôle ; elles sont soumises au secret professionnel dans les conditions définies par les articles 226-13 et 226-14 du code pénal. »

V. - L'article L. 1121-4 est ainsi rédigé :

« Art. L. 1121-4. - La recherche biomédicale ne peut être mise en oeuvre qu'après avis favorable du comité de protection des personnes mentionné à l'article L. 1123-1 et autorisation de l'autorité compétente mentionnée à l'article L. 1123-12.

« La demande d'avis au comité et la demande d'autorisation à l'autorité compétente peuvent ou non être présentées simultanément au choix du promoteur. »

VI. - L'article L. 1121-5 est ainsi rédigé :

« Art. L. 1121-5. - Les femmes enceintes, les parturientes et les mères qui allaitent ne peuvent être sollicitées pour se prêter à des recherches biomédicales que dans les conditions suivantes :

« - soit l'importance du bénéfice escompté pour elles-mêmes ou pour l'enfant est de nature à justifier le risque prévisible encouru ;

« - soit ces recherches se justifient au regard du bénéfice escompté pour d'autres femmes se trouvant dans la même situation ou pour leur enfant et à la condition que des recherches d'une efficacité comparable ne puissent être effectuées sur une autre catégorie de la population. Dans ce cas, les risques prévisibles et les contraintes que comporte la recherche doivent présenter un caractère minimal. »

VII. - L'article L. 1121-6 est ainsi rédigé :

« Art. L. 1121-6. - Les personnes privées de liberté par une décision judiciaire ou administrative, les personnes hospitalisées sans consentement en vertu des articles L. 3212-1 et L. 3213-1 qui ne relèvent pas des dispositions de l'article L. 1121-8 et les personnes admises dans un établissement sanitaire ou social à d'autres fins que celle de la recherche ne peuvent être sollicitées pour se prêter à des recherches biomédicales que dans les conditions suivantes :

« - soit l'importance du bénéfice escompté pour ces personnes est de nature à justifier le risque prévisible encouru ;

« - soit ces recherches se justifient au regard du bénéfice escompté pour d'autres personnes se trouvant dans la même situation juridique ou administrative à la condition que des recherches d'une efficacité comparable ne puissent être effectuées sur une autre catégorie de la population. Dans ce cas, les risques prévisibles et les contraintes que comporte la recherche doivent présenter un caractère minimal. »

VIII. - L'article L. 1121-7 est ainsi rétabli :

« Art. L. 1121-7. - Les mineurs ne peuvent être sollicités pour se prêter à des recherches biomédicales que si des recherches d'une efficacité comparable ne peuvent être effectuées sur des personnes majeures et dans les conditions suivantes :

« - soit l'importance du bénéfice escompté pour ces personnes est de nature à justifier le risque prévisible encouru ;

« - soit ces recherches se justifient au regard du bénéfice escompté pour d'autres mineurs. Dans ce cas, les risques prévisibles et les contraintes que comporte la recherche doivent présenter un caractère minimal. »

IX. - L'article L. 1121-8 est ainsi rétabli :

« Art. L. 1121-8. - Les personnes majeures faisant l'objet d'une mesure de protection légale ou hors d'état d'exprimer leur consentement ne peuvent être sollicitées pour des recherches biomédicales que si des recherches d'une efficacité comparable ne peuvent être effectuées sur une autre catégorie de la population et dans les conditions suivantes :

« - soit l'importance du bénéfice escompté pour ces personnes est de nature à justifier le risque prévisible encouru ;

« - soit ces recherches se justifient au regard du bénéfice escompté pour d'autres personnes placées dans la même situation. Dans ce cas, les risques prévisibles et les contraintes que comporte la recherche doivent présenter un caractère minimal. »

X. - L'article L. 1121-9 est ainsi rédigé :

« Art. L. 1121-9. - Si une personne susceptible de prêter son concours à une recherche biomédicale relève de plusieurs catégories mentionnées aux articles L. 1121-5 à L. 1121-8, lui sont applicables celles de ces dispositions qui assurent à ses intérêts la protection la plus favorable. »

XI. - 1. Les deux premiers alinéas de l'article L. 1121-10 sont ainsi rédigés :

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

« Lorsque la responsabilité du promoteur n'est pas engagée, les victimes peuvent être indemnisées dans les conditions prévues à l'article L. 1142-3. »

2. Le même article est complété par deux alinéas ainsi rédigés :

« La garantie d'assurance de responsabilité visée à l'alinéa précédent couvre les conséquences pécuniaires des sinistres trouvant leur cause génératrice dans une recherche biomédicale, dès lors que la première réclamation est adressée à l'assuré ou à son assureur entre le début de cette recherche et l'expiration d'un délai qui ne peut être inférieur à dix ans courant à partir de la fin de celle-ci.

« Pour l'application du présent article, l'Etat, lorsqu'il a la qualité de promoteur, n'est pas tenu de souscrire à l'obligation d'assurance prévue au troisième alinéa du présent article. Il est toutefois soumis aux obligations incombant à l'assureur. »

XII. - L'article L. 1121-11 est ainsi modifié :

1° Les mots : « et sous réserve de dispositions particulières prévues par l'article L. 1124-2 relatif aux recherches sans bénéfice individuel direct » sont supprimés ;

2° Il est complété par les mots et une phrase ainsi rédigée : « et, le cas échéant, l'indemnité en compensation des contraintes subies versée par le promoteur. Le montant total des indemnités qu'une personne peut percevoir au cours d'une même année est limité à un maximum fixé par le ministre chargé de la santé » ;

3° Il est complété par cinq alinéas ainsi rédigés :

« Le versement d'une telle indemnité est interdit dans le cas des recherches biomédicales effectuées sur des mineurs, des personnes qui font l'objet d'une mesure de protection légale, des personnes majeures hors d'état d'exprimer leur consentement, des personnes privées de liberté, des personnes hospitalisées sans leur consentement et des personnes admises dans un établissement sanitaire et social à d'autres fins que la recherche.

« Les personnes susceptibles de se prêter à des recherches biomédicales bénéficient d'un examen médical préalable adapté à la recherche. Les résultats de cet examen leur sont communiqués directement ou par l'intermédiaire du médecin de leur choix.

« Par dérogation à l'alinéa précédent, les recherches biomédicales autres que celles portant sur des produits mentionnés à l'article L. 5311-1 et figurant sur une liste fixée par décret en Conseil d'Etat, qui ne comportent que des risques négligeables et n'ont aucune influence sur la prise en charge médicale de la personne qui s'y prête peuvent être réalisées sans examen médical préalable.

« Toute recherche biomédicale sur une personne qui n'est pas affiliée à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime est interdite.

« L'organisme de sécurité sociale dispose contre le promoteur d'une action en paiement des prestations versées ou fournies. »

XIII. - Il est complété par deux articles L. 1121-12 et L. 1121-13 ainsi rédigés :

« Art. L. 1121-12. - Pour chaque recherche biomédicale, le dossier soumis au comité de protection des personnes et à l'autorité compétente détermine s'il est nécessaire que la personne ne puisse pas participer simultanément à une autre recherche et fixe, le cas échéant, une période d'exclusion au cours de laquelle la personne qui s'y prête ne peut participer à une autre recherche. La durée de cette période varie en fonction de la nature de la recherche.

« Art. L. 1121-13. - Les recherches biomédicales ne peuvent être réalisées que dans un lieu disposant des moyens humains, matériels et techniques adaptés à la recherche et compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes qui s'y prêtent.

« Ce lieu doit être autorisé, à cet effet, pour une durée déterminée, lorsqu'il s'agit de recherches réalisées en dehors des lieux de soins, ainsi que dans des services hospitaliers et dans tout autre lieu d'exercice des professionnels de santé lorsque ces recherches nécessitent des actes autres que ceux qu'ils pratiquent usuellement dans le cadre de leur activité ou lorsque ces recherches sont réalisées sur des personnes présentant une condition clinique distincte de celle pour laquelle le service a compétence. Cette autorisation est accordée par le représentant de l'Etat dans la région ou par le ministre de la défense, si le lieu relève de son autorité.

« Cette autorisation, à l'exception de celle donnée à des lieux situés dans un établissement mentionné à l'article L. 5126-1, inclut, le cas échéant, la réalisation par un pharmacien des opérations d'approvisionnement, de conditionnement et d'étiquetage des médicaments expérimentaux, ainsi que les opérations de stockage correspondantes, nécessaires aux recherches biomédicales menées dans ce lieu. Ces opérations sont réalisées en conformité avec les bonnes pratiques mentionnées à l'article L. 5121-5. »

XIV. - Il est complété par un article L. 1121-14 ainsi rédigé :

« Art. L. 1121-14. - Aucune recherche biomédicale ne peut être effectuée sur une personne décédée, en état de mort cérébrale, sans son consentement exprimé de son vivant ou par le témoignage de sa famille.

« Toutefois, lorsque la personne décédée est un mineur, ce consentement est exprimé par chacun des titulaires de l'autorité parentale. En cas d'impossibilité de consulter l'un des titulaires de l'autorité parentale, la recherche peut être effectuée à condition que l'autre titulaire y consente.

« Les dispositions de l'article 225-17 du code pénal ne sont pas applicables à ces recherches. »

XV. - Il est complété par un article L. 1121-15 ainsi rédigé :

« Art. L. 1121-15. - L'autorité compétente définie à l'article L. 1123-12 établit et gère une base de données nationales des recherches biomédicales. Pour les recherches portant sur des médicaments, elle transmet les informations ainsi recueillies figurant sur une liste fixée par arrêté du ministre chargé de la santé sur proposition de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé à l'organisme gestionnaire de la base européenne de données.

« Conformément aux objectifs définis à l'article L. 1121-1, l'autorité compétente met en place et diffuse des répertoires de recherches biomédicales autorisées, sauf si le promoteur s'y oppose pour des motifs légitimes.

« A la demande des associations de malades et d'usagers du système de santé, l'autorité compétente fournit les éléments pertinents du protocole figurant sur la base de données nationales, après en avoir préalablement informé le promoteur qui peut s'y opposer pour des motifs légitimes. Toutefois, l'autorité compétente n'est pas tenue de donner suite aux demandes abusives, en particulier par leur nombre, leur caractère répétitif ou systématique. »

XVI. - Il est complété par un article L. 1121-16 ainsi rédigé :

« Art. L. 1121-16. - En vue de l'application des dispositions du premier alinéa de l'article L. 1121-11 et de l'article L. 1121-12 et pour les recherches biomédicales portant sur les produits mentionnés à l'article L. 5311-1, un fichier national recense les personnes qui ne présentent aucune affection et se prêtent volontairement à ces recherches ainsi que les personnes malades lorsque l'objet de la recherche est sans rapport avec leur état pathologique.

« Toutefois, le comité de protection des personnes peut décider dans d'autres cas, compte tenu des risques et des contraintes que comporte la recherche biomédicale, que les personnes qui y participent doivent être également inscrites dans ce fichier. »

XVII. - Il est complété par un article L. 1121-17 ainsi rédigé :

« Art. L. 1121-17. - Les modalités d'application des dispositions du présent chapitre sont déterminées par décret en Conseil d'Etat et notamment :

« 1° Les minima de garanties pour l'assurance prévue au troisième alinéa de l'article L. 1121-10 ;

« 2° Les conditions de l'autorisation prévue à l'article L. 1121-13 ;

« 3° Les conditions d'établissement et de publication des répertoires prévus à l'article L. 1121-15. »

## **Article 89**

I. - L'intitulé du chapitre II du titre II du livre Ier de la première partie du code de la santé publique est ainsi rédigé : « Information de la personne qui se prête à une recherche biomédicale et recueil de son consentement ».

II. - L'article L. 1122-1 du même code est ainsi modifié :

1° Le premier alinéa est ainsi rédigé :

« Préalablement à la réalisation d'une recherche biomédicale sur une personne, l'investigateur, ou un médecin qui le représente, lui fait connaître notamment : » ;

2° Les deuxième et troisième alinéas sont ainsi rédigés :

« 1° L'objectif, la méthodologie et la durée de la recherche ;

« 2° Les bénéfices attendus, les contraintes et les risques prévisibles, y compris en cas d'arrêt de la recherche avant son terme ; »

3° Après le troisième alinéa, sont insérés deux alinéas ainsi rédigés :

« 3° Les éventuelles alternatives médicales ;

« 4° Les modalités de prise en charge médicale prévues en fin de recherche, si une telle prise en charge est nécessaire, en cas d'arrêt prématuré de la recherche, et en cas d'exclusion de la recherche ; »

4° Le quatrième alinéa est ainsi rédigé :

« 5° L'avis du comité mentionné à l'article L. 1123-1 et l'autorisation de l'autorité compétente mentionnée à l'article L. 1123-12. Il l'informe également de son droit d'avoir communication, au cours ou à l'issue de la recherche, des informations concernant sa santé, qu'il détient ; »

5° Le cinquième alinéa est ainsi rédigé :

« 6° Le cas échéant, l'interdiction de participer simultanément à une autre recherche ou la période d'exclusion prévues par le protocole et son inscription dans le fichier national prévu à l'article L. 1121-16. » ;

6° Le sixième alinéa est complété par les mots : « ni aucun préjudice de ce fait » ;

7° Dans le septième alinéa, les mots : « au premier alinéa de l'article L. 1123-6 » sont remplacés par les mots : « à l'article L. 1123-6 » ;

8° La deuxième phrase du neuvième alinéa est ainsi rédigée :

« A l'issue de la recherche, la personne qui s'y est prêtée a le droit d'être informée des résultats globaux de cette recherche, selon des modalités qui lui seront précisées dans le document d'information. » ;

9° Les deux derniers alinéas sont supprimés.

III. - Sont insérés, après l'article L. 1122-1 du même code, deux articles L. 1122-1-1 et L. 1122-1-2 ainsi rédigés :

« Art. L. 1122-1-1. - Aucune recherche biomédicale ne peut être pratiquée sur une personne sans son consentement libre et éclairé, recueilli après que lui a été délivrée l'information prévue à l'article L. 1122-1.

« Le consentement est donné par écrit ou, en cas d'impossibilité, attesté par un tiers. Ce dernier doit être totalement indépendant de l'investigateur et du promoteur.

« Art. L. 1122-1-2. - En cas de recherches biomédicales à mettre en oeuvre dans des situations d'urgence qui ne permettent pas de recueillir le consentement préalable de la personne qui y sera soumise, le protocole présenté à l'avis du comité mentionné à l'article L. 1123-1 peut prévoir que le consentement de cette personne n'est pas recherché et que seul est sollicité celui des membres de sa famille ou celui de la personne de confiance mentionnée à l'article L. 1111-6 dans les conditions prévues à l'article L. 1122-1-1, s'ils sont présents. L'intéressé est informé dès que possible et son consentement lui est demandé pour la poursuite éventuelle de cette recherche. Il peut également s'opposer à l'utilisation des données le concernant dans le cadre de cette recherche. »

IV. - L'article L. 1122-2 du même code est ainsi rédigé :

« Art. L. 1122-2. - I. - Les mineurs non émancipés, les majeurs protégés ou les majeurs hors d'état d'exprimer leur consentement et qui ne font pas l'objet d'une mesure de protection juridique reçoivent, lorsque leur participation à une recherche biomédicale est envisagée, l'information prévue à l'article L. 1122-1 adaptée à leur capacité de compréhension, tant de la part de l'investigateur que des personnes, organes ou autorités chargés de les assister, de les représenter ou d'autoriser la recherche, eux-mêmes informés par l'investigateur.

« Ils sont consultés dans la mesure où leur état le permet. Leur adhésion personnelle en vue de leur participation à la recherche biomédicale est recherchée. En toute hypothèse, il ne peut être passé outre à leur refus ou à la révocation de leur acceptation.

« II. - Lorsqu'une recherche biomédicale est effectuée sur un mineur non émancipé, l'autorisation est donnée par les titulaires de l'exercice de l'autorité parentale. Toutefois, cette autorisation peut être donnée par le seul titulaire de l'exercice de l'autorité parentale présent, sous réserve du respect des conditions suivantes :

« - la recherche ne comporte que des risques et des contraintes négligeables et n'a aucune influence sur la prise en charge médicale du mineur qui s'y prête ;

« - la recherche est réalisée à l'occasion d'actes de soins ;

« - l'autre titulaire de l'exercice de l'autorité parentale ne peut donner son autorisation dans des délais compatibles avec les exigences méthodologiques propres à la réalisation de la recherche au regard de ses finalités.

« Lorsqu'une recherche biomédicale est effectuée sur une personne mineure ou majeure sous tutelle, l'autorisation est donnée par son représentant légal et, si le comité mentionné à l'article L. 1123-1 considère que la recherche comporte, par l'importance des contraintes ou par la spécificité des interventions auxquelles elle conduit, un risque sérieux d'atteinte à la vie privée ou à l'intégrité du corps humain, par le conseil de famille s'il a été institué, ou par le juge des tutelles.

« Une personne faisant l'objet d'une mesure de sauvegarde de justice ne peut être sollicitée aux fins de participer à une recherche biomédicale.

« Lorsqu'une recherche biomédicale est effectuée sur une personne majeure sous curatelle, le consentement est donné par l'intéressé assisté par son curateur. Toutefois, si la personne majeure sous curatelle est sollicitée en vue de sa participation à une recherche dont le comité mentionné à l'article L. 1123-1 considère qu'elle comporte, par l'importance des contraintes ou par la spécificité des interventions auxquelles elle conduit, un risque sérieux d'atteinte à la vie privée ou à l'intégrité du corps humain, le juge des tutelles est saisi aux fins de s'assurer de l'aptitude à consentir du majeur. En cas d'incapacité, le juge prend la décision d'autoriser ou non la recherche biomédicale.

« Lorsqu'une recherche biomédicale satisfaisant aux conditions édictées par l'article L. 1121-8 est envisagée sur une personne majeure hors d'état d'exprimer son consentement et ne faisant pas l'objet d'une mesure de protection juridique, l'autorisation est donnée par la personne de confiance prévue à l'article L. 1111-6, à défaut de celle-ci, par la famille, ou, à défaut, par une personne entretenant avec l'intéressé des liens étroits et stables. Toutefois, si le comité mentionné à l'article L. 1123-1 considère que la recherche comporte, par l'importance des contraintes ou par la spécificité des interventions auxquelles elle conduit, un risque sérieux d'atteinte à la vie privée ou à l'intégrité du corps humain, l'autorisation est donnée par le juge des tutelles.

« III. - Le consentement prévu au septième alinéa du II est donné dans les formes de l'article L. 1122-1-1. Les autorisations prévues aux premier, cinquième, septième et huitième alinéas dudit II sont données par écrit. »

## **Article 90**

I. - L'intitulé du chapitre III du titre II du livre Ier de la première partie du code de la santé publique est ainsi rédigé : « Comités de protection des personnes et autorité compétente ».

II. - L'article L. 1123-1 du même code est ainsi modifié :

1° Les deux premiers alinéas sont remplacés par un alinéa ainsi rédigé :

« Le ministre chargé de la santé agréé au niveau régional pour une durée déterminée un ou, selon les besoins, plusieurs comités de protection des personnes et détermine leur compétence territoriale. Leurs membres sont nommés par le représentant de l'Etat dans la région. » ;

2° Le quatrième alinéa est supprimé.

III. - 1. Le premier alinéa de l'article L. 1123-2 du même code est complété par une phrase ainsi rédigée :

« Ils comportent, en leur sein, des représentants d'associations de malades ou d'usagers du système de santé agréées et désignés au titre des dispositions de l'article L. 1114-1. »

2. Le deuxième alinéa du même article est supprimé.

IV. - A l'article L. 1123-3 du même code, il est inséré, après le premier alinéa, un alinéa ainsi rédigé :

« Les membres du comité adressent au représentant de l'Etat dans la région, à l'occasion de leur nomination, une déclaration mentionnant leurs liens, directs ou indirects, avec les promoteurs et les investigateurs de recherches. Cette déclaration est rendue publique et actualisée à leur initiative dès qu'une modification intervient concernant ces liens ou que de nouveaux liens sont noués. »

V. - L'article L. 1123-6 du même code est ainsi modifié :

1° Le premier alinéa est remplacé par deux alinéas ainsi rédigés :

« Avant de réaliser une recherche biomédicale sur l'être humain, le promoteur est tenu d'en soumettre le projet à l'avis de l'un des comités de protection des personnes compétents pour le lieu où l'investigateur ou, le cas échéant, l'investigateur coordonnateur, exerce son activité. Il ne peut solliciter qu'un seul avis par projet de recherche.

« Toutefois, en cas d'avis défavorable du comité, le promoteur peut demander au ministre chargé de la santé de soumettre le projet de recherche, pour un second examen, à un autre comité désigné par le ministre, dans des conditions définies par voie réglementaire. » ;

2° Le deuxième alinéa est supprimé.

VI. - L'article L. 1123-7 du même code est ainsi modifié :

1° Son premier alinéa est remplacé par douze alinéas ainsi rédigés :

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

« - la protection des personnes, notamment la protection des participants ;

« - l'adéquation, l'exhaustivité et l'intelligibilité des informations écrites à fournir ainsi que la procédure à suivre pour obtenir le consentement éclairé, et la justification de la recherche sur des personnes incapables de donner leur consentement éclairé ;

« - la nécessité éventuelle d'un délai de réflexion ;

« - la nécessité éventuelle de prévoir, dans le protocole, une interdiction de participer simultanément à une autre recherche ou une période d'exclusion ;

« - la pertinence de la recherche, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus et le bien-fondé des conclusions ;

« - l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en oeuvre ;

« - la qualification du ou des investigateurs ;

« - les montants et les modalités d'indemnisation des participants ;

« - les modalités de recrutement des participants.

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

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

2° Il est complété par deux alinéas ainsi rédigés :

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

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

VII. - L'article L. 1123-8 du même code est ainsi rédigé :

« Art. L. 1123-8. - Nul ne peut mettre en oeuvre une recherche biomédicale sans autorisation de l'autorité compétente délivrée dans un délai fixé par voie réglementaire.

« Si, dans les délais prévus par voie réglementaire, l'autorité compétente informe le promoteur par lettre motivée qu'elle a des objections à la mise en oeuvre de la recherche, le promoteur peut modifier le contenu de son projet de recherche et adresser cette nouvelle demande à l'autorité compétente. Cette procédure ne peut être appliquée qu'une seule fois à chaque projet de recherche. Si le promoteur ne modifie pas le contenu de sa demande, cette dernière est considérée comme rejetée.

« Le comité de protection des personnes est informé des modifications apportées au protocole de recherche introduites à la demande de l'autorité compétente. »

VIII. - Les articles L. 1123-10 et L. 1123-11 du même code deviennent les articles L. 1123-13 et L. 1123-14.

IX. - L'article L. 1123-9 du même code est ainsi rédigé :

« Art. L. 1123-9. - Après le commencement de la recherche, toute modification substantielle de celle-ci à l'initiative du promoteur doit obtenir, préalablement à sa mise en oeuvre, un avis favorable du comité et une autorisation de l'autorité compétente. Dans ce cas, le comité s'assure qu'un nouveau consentement des personnes participant à la recherche est bien recueilli si cela est nécessaire. »

X. - Les articles L. 1123-10 et L. 1123-11 du même code sont ainsi rétablis :

« Art. L. 1123-10. - Les événements et les effets indésirables définis pour chaque type de recherche sont notifiés respectivement par l'investigateur au promoteur et par le promoteur à l'autorité compétente mentionnée à l'article L. 1123-12 ainsi qu'au comité de protection des personnes compétent. Dans ce cas, le comité s'assure, si nécessaire, que les personnes participant à la recherche ont été informées des effets indésirables et qu'elles confirment leur consentement.

« Sans préjudice de l'article L. 1123-9, lorsqu'un fait nouveau intéressant la recherche ou le produit faisant l'objet de la recherche est susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes qui s'y prêtent, le promoteur et l'investigateur prennent les mesures de sécurité urgentes appropriées. Le promoteur informe sans délai l'autorité compétente et le comité de protection des personnes de ces faits nouveaux et, le cas échéant, des mesures prises.

« Art. L. 1123-11. - L'autorité compétente peut, à tout moment, demander au promoteur des informations complémentaires sur la recherche.

« En cas de risque pour la santé publique ou en cas d'absence de réponse du promoteur ou si l'autorité administrative compétente estime que les conditions dans lesquelles la recherche est mise en oeuvre ne correspondent plus aux conditions indiquées dans la demande d'autorisation mentionnée à l'article L. 1123-8 ou ne respectent pas les dispositions du présent titre, elle peut à tout moment demander que des modifications soient apportées aux modalités de réalisation de la recherche, à tout document relatif à la recherche, ainsi que suspendre ou interdire cette recherche.

« Sauf en cas de risque imminent, une modification du protocole à la demande de l'autorité compétente ou une décision de suspension ou d'interdiction ne peut intervenir qu'après que le promoteur a été mis à même de présenter ses observations.

« Le promoteur avise l'autorité compétente mentionnée à l'article L. 1123-12 et le comité de protection des personnes compétent que la recherche biomédicale est terminée et indique les raisons qui motivent l'arrêt de cette recherche quand celui-ci est anticipé. »

XI. - Il est inséré, dans le même code, un article L. 1123-12 ainsi rédigé :

« Art. L. 1123-12. - L'autorité compétente est l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé pour les recherches portant sur les produits mentionnés à l'article L. 5311-1, et le ministre chargé de la santé dans les autres cas.

« Lorsqu'une collection d'échantillons biologiques humains est constituée pour les seuls besoins d'une recherche biomédicale, elle est déclarée à l'autorité compétente pour cette recherche. »

XII. - L'article L. 1123-14 est ainsi modifié :

1° Au deuxième alinéa, les mots : « consultatifs » et « dans la recherche biomédicale » sont supprimés et les mots : « l'investigateur » sont remplacés par les mots : « le promoteur » ;

2° Le troisième alinéa est ainsi rédigé :

« 2° La durée des agréments des comités de protection des personnes mentionnés à l'article L. 1123-1 ; »

3° Au quatrième alinéa, le mot : « administrative » est supprimé, les mots : « lettre d'intention » sont remplacés par les mots : « demande d'autorisation » et la référence : « L. 1123-8 » est remplacée par la référence : « L. 1121-4 » ;

4° Dans le dernier alinéa, les mots : « consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale » sont remplacés par les mots : « de protection des personnes » ;

5° Il est complété par les 5° à 12° ainsi rédigés :

« 5° Les modalités de présentation et le contenu de la demande de modification de la recherche prévue par l'article L. 1123-9 ;

« 6° Le délai dans lequel le promoteur fait part de ses observations à l'autorité compétente dans le cas prévu au deuxième alinéa de l'article L. 1123-11 ;

« 7° La nature et le caractère de gravité des événements et des effets indésirables qui sont notifiés selon les dispositions de l'article L. 1123-10 ainsi que les modalités de cette notification ;

« 8° Les modalités selon lesquelles le promoteur informe l'autorité compétente et le comité de protection des personnes de l'arrêt de la recherche ;

« 9° Les modalités d'évaluation prévues sur la base du référentiel d'évaluation des comités de protection des personnes élaboré par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé et publié par arrêté du ministre chargé de la santé ;

« 10° Les conditions dans lesquelles l'autorité compétente procède à l'information des autorités compétentes des autres États membres, de la Commission européenne et de l'Agence européenne du médicament, ainsi que le contenu des informations transmises ;

« 11° Les délais dans lesquels le comité rend l'avis mentionné à l'article L. 1123-7 et l'autorité compétente délivre l'autorisation mentionnée à l'article L. 1123-8 ;

« 12° Les modalités particulières applicables aux recherches biomédicales dont le promoteur est un organisme public de recherche, une université, un établissement public de santé ou un établissement de santé privé participant au service public hospitalier ou un établissement public portant sur :

« - des médicaments bénéficiant de l'autorisation de mise sur le marché prévue à l'article L. 5121-8 ou de l'autorisation temporaire d'utilisation prévue au a de l'article L. 5121-12 ;

« - des produits mentionnés à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale ayant reçu le certificat mentionné à l'article L. 5211-3 ;

« - des dispositifs médicaux ne disposant pas de ce certificat et autorisés à titre dérogatoire par le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

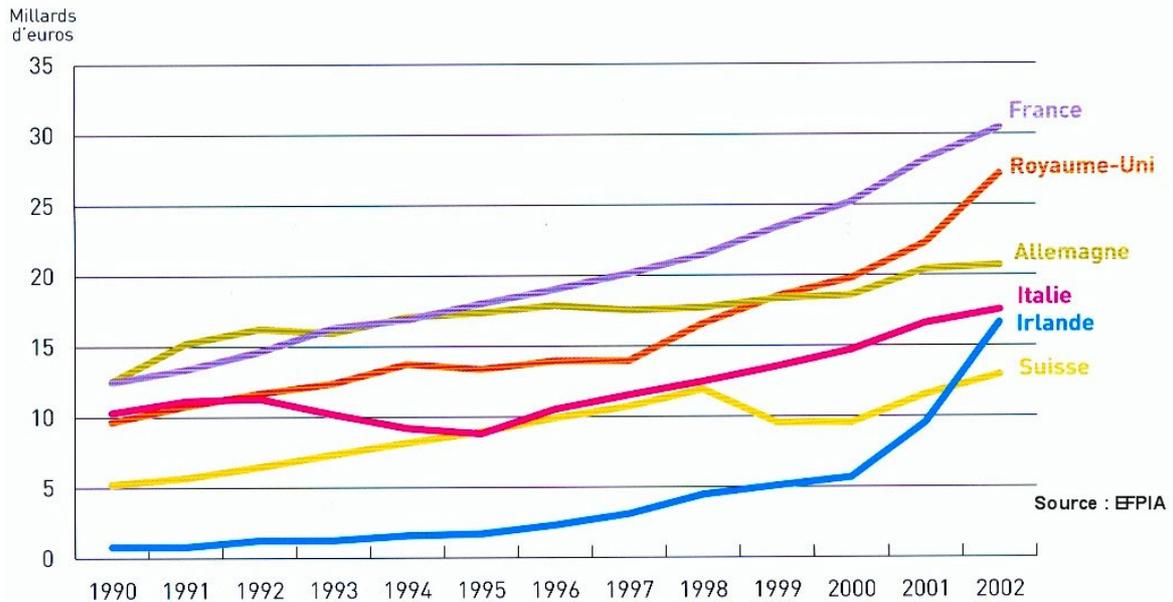
**ANNEXE XIII :**

**DOCUMENTS ISSUS de la BROCHURE  
« Le MEDICAMENT en France » - Données 2003**

**Annexe – Documents tirés de la brochure « Le médicament en France » -  
Données 2003**

**Graphique 1 :**

**Production des entreprises du médicament dans les premiers pays producteurs européens**



**Tableau 2 :**

**Évolution des dépenses de remboursements de médicaments par l'Assurance Maladie du Régime Général selon le taux effectif de remboursement (en millions d'euros)**

Année	Médicaments remboursés à 35 %	Médicaments remboursés à 65 %	Médicaments remboursés à 100 %	Total	Taux moyen de remboursement
1994	728	3 888	3 481	8 097	70,37 %
1995	727	4 267	3 750	8 744	70,60 %
1996	707	4 451	3 979	9 137	71,15 %
1997	701	4 624	4 265	9 560	71,72 %
1998	717	4 907	4 531	10 154	72,47 %
1999	721	5 160	4 855	10 736	72,88 %
2000	744	5 615	5 508	11 867	73,58 %
2001	816	5 937	6 012	12 765	73,91 %
2002	848	6 058	6 534	13 440	74,76 %
2003	1 034	5 913	7 818	14 675	74,93 %

Source : CNAMTS

**Tableau 3 :**

**Répartition du marché officinal et du marché hospitalier par classes thérapeutiques**

Classe thérapeutique (classification EPhMRA)	Officine (chiffres 2003)		Hôpital (chiffres 2002)
	% du marché en CA <sup>(1)</sup>	% du marché en unité	% du marché en CA <sup>(1)</sup>
Appareil digestif, stomatologie, métabolisme	15,0 %	16,4 %	4,0 %
dont thérapeutiques digestives	10,7 %	11,2 %	1,8 %
Sang et organes hématopoïétiques	3,5 %	2,2 %	22,4 %
Appareil cardio-vasculaire	23,7 %	16,0 %	2,3 %
Dermatologie	3,1 %	5,1 %	1,2 %
Appareil génito-urinaire, hormones sexuelles	5,8 %	4,5 %	0,8 %
Hormones	1,7 %	1,9 %	0,7 %
Anti-infectieux voie générale	8,5 %	5,6 %	23,0 %
dont - antibiotiques	4,9 %	4,1 %	7,9 %
- sérums et vaccins	1,5 %	1,1 %	3,6 %
Solutés à usage hospitalier	0,1 %	0,3 %	0,0 %
Cytostatiques (anticancéreux)	4,1 %	0,3 %	27,6 %
Appareil locomoteur	5,9 %	5,6 %	2,1 %
Système nerveux central	16,3 %	26,9 %	8,6 %
dont - analgésiques	5,7 %	16,7 %	1,4 %
- psychotropes et psychoanaleptiques	7,0 %	8,3 %	2,7 %
Anti-parasitaires	0,2 %	0,2 %	0,2 %
Appareil respiratoire	9,0 %	11,3 %	1,8 %
Organes des sens (ophtalmologie, otologie)	2,0 %	3,0 %	0,3 %
Divers <sup>(2)</sup>	1,0 %	0,8 %	5,9 %
<b>Total<sup>(3)</sup></b>	<b>100,0 %</b>	<b>100,0 %</b>	<b>100,0 %</b>

Sources : GERS pour l'officine, AFSSAPS pour l'hôpital

(1) Le chiffre d'affaires est exprimé en prix fabricant hors taxe. Pour le marché hospitalier, les chiffres d'affaires sont calculés sur la base des prix de cession effectifs

(2) Allergènes, immunomodulateurs, médicaments divers, produits de diagnostic

(3) Tous produits titulaires d'une AMM, excepté l'homéopathie en nom commun

Tableau 4 :

Répartition des dépenses en R&D des Entreprises du Médicament en France en 2002 (p)

	En millions d'euros	En % du budget total	En % du CA total <sup>(2)</sup>
<b>Dépenses intérieures</b>	<b>2 753</b>	<b>83,0 %</b>	<b>8,0 %</b>
dont - recherche fondamentale	130	3,9 %	0,4 %
- recherche appliquée	795	24,0 %	2,3 %
- développement expérimental	1 828	55,1 %	5,3 %
<b>Dépenses extérieures<sup>(1)</sup></b>	<b>565</b>	<b>17,0 %</b>	<b>1,6 %</b>
dont - sur le territoire national	121	3,6 %	0,4 %
- vers l'étranger	444	13,4 %	1,3 %
<b>Budget total de R&amp;D</b>	<b>3 319</b>	<b>100,0 %</b>	<b>9,7 %</b>
dont - financement public	16	0,5 %	0,05 %

Source : Ministère de la Recherche

(p) prévisionnel

(1) Ensemble des contrats de sous-traitance passés par les laboratoires

(2) Le CA total représente le chiffre d'affaires réalisé en France et à l'export des entreprises enquêtées par le ministère de la Recherche

Tableau 5 :

Comparaison par secteur d'activité de l'effort de recherche en 2001

Secteur d'activité	Budget total de R&D		Financement sur fonds propres		Financement public	
	M€	% du CA	M€	% du CA	M€	% du budget total
Industrie automobile	4 070	4,1 %	4 060	4,1 %	11	0,3 %
Fabrication d'équipements radio, télé et communication <sup>(1)</sup>	3 336	8,7 %	3 044	7,9 %	292	8,7 %
<b>Industrie du médicament<sup>(2)</sup></b>	<b>3 319</b>	<b>9,7 %</b>	<b>3 303</b>	<b>9,6 %</b>	<b>16</b>	<b>0,5 %</b>
Construction aéronautique et spatiale	3 025	17,1 %	2 128	12,0 %	897	29,7 %
Services de transport et de communications	1 772	2,2 %	1 763	2,2 %	8	0,5 %
Fabrication d'instruments médicaux, de précision, d'optique	1 609	12,9 %	1 275	10,2 %	334	20,8 %
Industrie chimique <sup>(3)</sup>	1 565	3,3 %	1 543	3,3 %	22	1,4 %
Fabrication de machines et équipements <sup>(4)</sup>	1 191	3,5 %	914	2,7 %	276	23,2 %
Énergie et extraction de produits énergétiques	928	1,0 %	907	1,0 %	21	2,2 %
Fabrication de machines et appareils électriques	762	4,9 %	753	4,9 %	9	1,2 %
Tous secteurs	26 291	3,8 %	24 181	3,5 %	2 110	8,0 %

Source : Ministère de la Recherche

(1) Y compris composants électroniques

(2) Y compris la fabrication de principes actifs. Données prévisionnelles 2002

(3) Y compris fibres artificielles et synthétiques

(4) Y compris armements et appareils domestiques



## RESUME

**Titre :** légitimité des avis rendus par 19 CCPPRB : étude de leur fonctionnement respectif, des concepts utilisés et des types d'éthique de la discussion employés

**Title:** Evaluation of decision-making given by 19 CCPPRB: study of their functioning, the concepts and kind of discourse ethics they used.

**Mots clefs :** comité-Protection des personnes-éthique-discussion-recherche biomédicale-évaluation

**Key words:** Committee-protection of person-ethics-discourse-research biomedical-evaluation

### Résumé

L'analyse de 137 dossiers de recherche biomédicale à partir du fonctionnement de 19 CCPPRB français permet d'apprécier la pertinence des avis en fonction de trois items :

1. l'adhésion aux concepts de recherche biomédicale et de protection des personnes, issus de la loi Huriot-Sérusclat du 20 décembre 1988, comme régulation d'une recherche dans sa discussion éthique
2. l'analyse de contenu des rapports effectués par les experts et les membres des CCPPRB, eux-mêmes comparés aux éléments fondant la discussion et définissant le type d'éthique de la discussion employée dans les CCPPRB
3. les résultats de l'analyse rétrospective des avis non favorables.

Ainsi, les comités peuvent être décrits à dominance scientifique, éthique ou administrative, les attendus d'une éthique de la discussion sont présents et la dimension éducative de ces structures est forte dans le cadre d'une régulation de la recherche récente depuis 15 ans.

### Abstract

The study of 137 biomedical research files evaluating the decision making process in 19 French CCPPRBs allows to consider the relevance of the opinions according to three items:

1. the integration of the concepts of biomedical research and of protection for research subjects issued from the Huriot-Sérusclat's law of December 20, 1988, in the CCPPRB. These elements represent ethical criteria useful to frame research.
2. the analysis of the reports contents carried out by experts and members of the CCPPRBs, in comparison with the elements melting the discussion and defining the type of discourse ethics employed in the CCPPRB
3. the retrospective study of files with unfavourable opinions

Thus, we described the committees as having a scientific, ethical or academic predominance, discourse ethics is present and the educational dimension of these structures is strong within the framework of the recent regulation of research since 15 years.