



HAL
open science

La recherche clinique en soins courants : état des lieux dans les régions Sud-Ouest et Outre-Mer

Felasoa Paraina

► **To cite this version:**

Felasoa Paraina. La recherche clinique en soins courants : état des lieux dans les régions Sud-Ouest et Outre-Mer . Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01514971

HAL Id: dumas-01514971

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01514971>

Submitted on 26 Apr 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE BORDEAUX
COLLEGE SCIENCES DE LA SANTE

U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE 2017

N°4

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
Par PARAINA Felasoa Lizzy Anissa
Née le 04 avril 1986 à MADAGASCAR
Le 23/09/2016 à BORDEAUX

**LA RECHERCHE CLINIQUE EN SOINS COURANTS : ETAT DES
LIEUX DANS LES REGIONS SUD-OUEST ET OUTRE-MER**

Directeur de thèse
Professeur Marie-Claude Saux

Jury

Président : Madame le Professeur Marie-Claude Saux

Juge : Monsieur le Docteur Igor Galperine

Juge : Madame le Docteur Laetitia Moinot

REMERCIEMENTS

A mon président et directeur de thèse,

Madame le Professeur Marie-Claude Saux,
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier de pharmacie, Professeur Emérite de
l'Université de Bordeaux,
Pour m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse et de présider ce jury,
Pour votre enseignement et le savoir que vous m'avez transmis depuis mon premier cours
de pharmacocinétique et tout au long de mes études,
Pour votre patience, votre disponibilité et vos précieux conseils qui ont permis
l'aboutissement de ce travail,
Veuillez trouver l'expression de ma gratitude et le témoignage de mon profond respect.

A mes juges,

Monsieur le Docteur Igor Galperine,
Docteur en médecine, pédiatre - réanimateur à la clinique Korian et secrétaire général du
CPP SO-OM III
Vous avez accepté, avec un grand intérêt, de juger ce travail.
Merci pour toutes vos réponses à mes questions.
Veuillez trouver dans ce travail, l'expression de mon respect et de ma gratitude.

Madame le Docteur Laetitia Moinot,
Docteur en Pharmacie, Chef de projets cliniques au CMG-EC de l'INSERM U1219
Merci d'avoir accepté de juger ce travail.
Vos conseils avisés et le temps que vous m'avait accordé m'ont été précieux lors de mes
premiers pas dans l'équipe du CMG-EC.
Veuillez trouver dans ce travail, l'expression de mon respect et de ma gratitude.

Mes remerciements s'adressent également :

Au Professeur Olivier Jardé,

Pour votre disponibilité et pour avoir pris le temps de répondre à toutes mes questions.

A Madame Nathalie Guiton,

Pour votre aide précieuse, votre disponibilité au CPP et votre gentillesse.

A Madame Laure Esterle,

Pour tous tes conseils, ton aide précieuse tout au long de la finalisation de ce travail et l'énergie positive que tu véhicules au quotidien.

Je dédie cette thèse :

A ma mère,

Merci pour tous tes sacrifices et ton soutien,
Pour avoir cru en moi et encouragé sans cesse sur cette voie,
Pour l'affection, la tendresse et l'écoute que je trouve auprès de toi.
Cette réussite universitaire et professionnelle est aussi et surtout la tienne.
Les mots me manquent pour te dire à quel point je te suis reconnaissante,
Reçois cette thèse en guise de remerciements avec tout mon amour.

A ma famille,

Vous tous qui êtes venus en ce jour et pour tous ceux qui n'ont pas pu se déplacer,
Merci pour vos encouragements et votre soutien sans faille.
Recevez par cet ouvrage toute mon affection et ma gratitude.

A mon oncle Hervé,

Pour toutes les valeurs transmises,
Puisse tes enfants connaître le meilleur pour les années à venir.
Reçois ce travail avec mes plus sincères remerciements et toute mon affection.

A mes amies de Pharmacie,

Pour ces six années de réflexion et de travail partagées ensemble,
Pour votre amitié et votre soutien depuis le début de nos études à l'Université,
Cette thèse est la concrétisation de notre travail.
Recevez par cet ouvrage mon amitié la plus sincère.

A mes meilleures amies,

Pour votre sympathie, votre humour et votre amitié,
Pour tous ces bons moments partagés et à venir,
Vos encouragements et votre soutien ont toujours été une source de motivation.
Recevez par cet ouvrage mon amitié la plus sincère.

A mes collègues de travail,

Ma carrière professionnelle a débuté à vos côtés,
Vous m'avez apporté, chacun à votre manière, un enseignement, une formation et un savoir,
Merci pour tous ces moments agréables partagés en entreprise et en dehors.

A tous ceux qui nous ont quittés,

Vous êtes aujourd'hui présents dans mon cœur.

A mon pays, MADAGASCAR.

TABLE DES MATIERES

Remerciements	2
Table des matieres	6
Glossaire	8
Introduction.....	9
Partie I : La recherche clinique, définition et cadre règlementaire	10
1 Définition.....	11
2 Cadre règlementaire	11
2.1 Contexte international.....	11
2.1.1 Le code de Nuremberg	11
2.1.2 La Déclaration d’Helsinki	11
2.1.3 GCP ICH.....	12
2.1.4 La Directive 2001/20/CE.....	13
2.1.5 Le règlement (UE) n°536/2014.....	14
2.2 Evolutions de la réglementation en France.....	19
2.2.1 Loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (9)	19
2.2.2 La loi Huriet – Sérusclat.....	21
2.2.3 Les Lois de bioéthique de 1994.....	22
2.2.4 La loi relative à la politique de santé publique	23
2.2.5 Décision du 24 novembre 2006 : les Bonnes Pratiques Cliniques	25
2.2.6 La loi Jardé.....	26
2.3 Les autorités compétentes en recherche clinique en France	30
2.3.1 L’ANSM	30
2.3.2 Les Comités de Protection des Personnes	33
2.3.3 La CNIL.....	37
2.3.4 Le CCTIRS	39
Partie II: La recherche clinique en soins courants, une typologie particulière de recherche..	41
Partie règlementaire : Lois et règlements relatifs a la recherche en soins courants	42
1 La nécessité d’Une nouvelle disposition législative	42
2 Une réglementation spécifique.....	42
2.1 L’amendement Fagniez : Arrêté du 9 mars 2007	42
2.2 Arrêté du 19 février 2009, version initiale	43
3 Des dispositions spécifiques.....	43
3.1 Préalable à la recherche : l’avis favorable du CPP.....	43
3.2 Le responsable de la recherche	44
3.3 Les modalités particulières de surveillance.....	44
3.4 Information/consentement.....	44
3.5 Risques et contraintes	45
3.6 L’assurance	46
3.7 Le financement	46
3.8 Déclaration des traitements de données.....	46
Partie expérimentale : Les recherches portant sur les soins courants réalisées dans les régions Sud-ouest et Outre-mer	47
1 Objectif principal	47
2 Objectifs secondaires	47

3	Méthodes	47
4	Le CPP SOOM III.....	47
4.1	Composition du CPP SOOM III	48
4.2	Demande d’avis au CPP SOOM III en pratique	49
5	Méthodologie	52
6	Analyses statistiques	56
7	Résultats	57
7.1	Demands d’avis au CPP SOOM III	57
7.2	Analyse des protocoles de recherche en soins courants ayant obtenu un avis favorable.....	63
8	Discussion	69
	Conclusion	76
	Bibliographie	77
	Table des illustrations	79
	Annexes	81

GLOSSAIRE

- AC : autorité compétente
- AEC : autorisation d'essai clinique
- AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé
- ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- BPC : Bonnes Pratiques Cliniques
- CCPPRB : Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale
- CCTIRS : Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé
- CE : Communauté Européenne
- CHU : Centre Hospitalier Universitaire
- CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
- CPP : Comité de Protection des Personnes
- CSP : Code de Santé Publique
- CV : Curriculum Vitae
- DGS : Direction Générale de la Santé
- DM : Dispositif Médical
- DOM-TOM : Départements et Territoires d'Outre-Mer
- EC : Essai clinique
- EI : événement indésirable
- EIG : événement indésirable grave
- EM : Etat Membre
- EMA : European Medicines Agency
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
- PV : Pharmacovigilance
- RBM : Recherche Biomédicale
- RI : Recherche Interventionnelle
- RNI : Recherche Non Interventionnelle
- RSC : Recherche portant sur les Soins Courants

INTRODUCTION

La recherche clinique a pour objectif majeur d'améliorer la santé humaine en développant et en optimisant des stratégies diagnostiques et thérapeutiques. Elle vise à mieux connaître les maladies mais aussi à mieux les dépister. La réglementation en matière de recherche clinique est en constante évolution aussi bien d'un point de vue national qu'international. La recherche clinique en soins courants est une catégorie de recherche peu connue du grand public et qui a été mise en place à la demande des praticiens qui souhaitaient des dispositions allégées pour des recherches sur les pratiques courantes de prise en charge.

Une étude rétrospective des dossiers de recherche en soins courants soumis auprès du Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest Outre-Mer III a été effectuée de l'année 2007 à l'année 2014. Cette expérience permettra de mieux appréhender cette catégorie de recherches, mais surtout de s'intéresser aux avis du comité et aux thèmes abordés dans ces recherches. Nous avons réalisé cette étude avec l'aide de différents acteurs de la recherche clinique (pharmacien, chef de projet clinique, secrétaire d'un CPP).

Ce travail a pour objectif de présenter une expérience au sein d'un CPP afin de faire un état des lieux au niveau régional des types de dossiers soumis depuis la parution de l'amendement Fagniez. D'autre part, ce travail présente la réglementation en matière de recherche clinique en général et la recherche en soins courants en France. En conclusion, nous abordons les difficultés rencontrées et les questions soulevées par cette expérience.

**PARTIE I : LA RECHERCHE CLINIQUE, DÉFINITION ET CADRE
RÈGLEMENTAIRE**

1 DÉFINITION

La recherche clinique est la recherche effectuée sur l'être humain, malade ou non, et dont la finalité est l'amélioration de la santé humaine et le progrès des techniques de soins. Il s'agit de l'activité de génération et de validation scientifique d'une activité médicale innovante préalable à sa diffusion (1)

2 CADRE RÉGLEMENTAIRE

2.1 Contexte international

2.1.1 Le code de Nuremberg

Le code de Nuremberg (Annexe 1) est le premier document ayant établi des règles de base en matière de recherche sur l'être humain. Ce code fait partie du jugement rendu lors du procès de Nuremberg en 1947, au cours duquel furent condamnés des médecins nazis pour leurs crimes commis au nom de la recherche médicale durant la seconde guerre mondiale. Celui-ci identifie 10 principes de base dont le principe fondamental est le consentement volontaire comme préalable absolu à la recherche impliquant des êtres humains.

2.1.2 La Déclaration d'Helsinki

La Déclaration d'Helsinki (Annexe 2) a été élaborée sur la base du code de Nuremberg par l'Association médicale mondiale, représentante des médecins dans le monde. C'est 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 (2). Elle fut adoptée à Helsinki (Finlande) en 1964 et fut révisée plusieurs fois lors d'assemblées générales.

La 64e Assemblée générale est la plus récente. Elle s'est déroulée à Fortaleza (Brésil) en Octobre 2013.

2.1.3 GCP ICH

L'International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use ou ICH a été créée en 1990 sous l'impulsion des compagnies pharmaceutiques et des autorités de santé des Etats-Unis, du Japon et de l'Union Européenne.

La ligne de conduite sur les Bonnes pratiques Cliniques ou BPC, «E6 (R1) Guideline For Good Clinical Practice » (GCP) éditée en 1996 par ICH (3), a été adoptée par les agences réglementaires en Europe, aux Etats-Unis et au Japon. Ce texte a pour but l'harmonisation des normes permettant l'acceptation mutuelle des données cliniques entre ces trois entités géopolitiques lors du processus d'homologation des médicaments. Ce texte peut se définir, selon son introduction, comme une norme de qualité éthique et scientifique reconnue au niveau international permettant de développer des études cliniques, de les suivre, de les gérer et d'établir des rapports en la matière.

L'objectif de cette norme est d'assurer la sécurité des participants aux études cliniques, la fiabilité des résultats et la confidentialité. Le texte, en langue anglaise et sans traduction officielle en langue française, est la référence pour les BPC française.

L'ICH compte aujourd'hui 17 pays membres ainsi que l'OMS, le Canada et la Suisse en tant qu'observateurs (4) et se réunit deux fois par an. La dernière réunion a eu lieu à Jaksonville, Etats-Unis du 5 au 10 décembre 2015.

Table 1: Organisation de l'ICH



2.1.4 La Directive 2001/20/CE

La Directive 2001/20/CE du Parlement Européen et du Conseil du 4 avril 2001(5) concerne le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres de l'Union Européenne relatives à l'application de bonnes pratiques dans la conduite d'essais cliniques sur les médicaments à usage humain.

La directive précise :

- Les modalités de protection des participants aux essais cliniques, notamment concernant les personnes vulnérables (personnes mineures, personnes majeures non en mesure de donner leur consentement éclairé)
- Les conditions de commencement et de conduite des essais cliniques y compris lorsqu'ils portent sur l'étude de médicaments de thérapie génique, de thérapie cellulaire et de médicaments contenant des organismes génétiquement modifiés (mise en place des comités d'éthique)
- Les modalités d'échange d'informations relatives à ces essais (création de la base de données européenne EudraCT : base de données de tous les essais cliniques portant sur des médicaments dans la communauté européenne)
- Les modalités de fabrication, d'importation et d'étiquetage des médicaments expérimentaux
- Les modalités de conformité et d'inspection (désignation d'inspecteurs diligentés par l'AC (autorité compétente) pour réaliser les inspections, résultats reconnus par tous les autres états membres)
- Les modalités de pharmacovigilance (notification des EI et des EIG, rapport annuel de sécurité).

Elle met en place une procédure « d'avis unique » par état membre (EM) selon l'essai clinique.

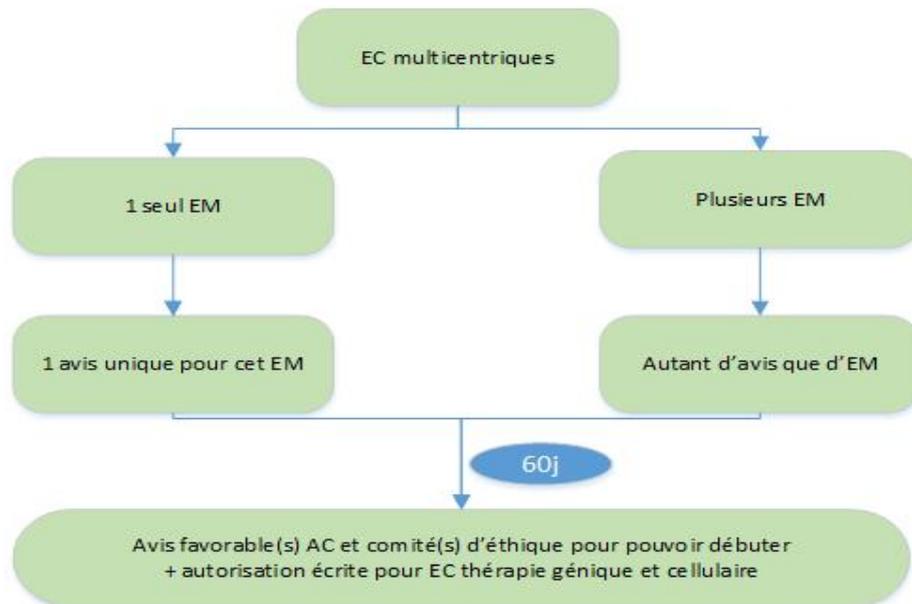


Figure 1: Procédure de demande d'avis selon la directive 2001/20/CE

La directive précise que l'AC et le comité d'éthique ont 60 jours pour rendre un avis s'il s'agit d'une demande initiale et 35 jours s'il s'agit d'une modification substantielle c'est-à-dire ayant un impact sur la sécurité des participants ou sur le déroulement de l'essai.

Il convenait à chaque EM de mettre en place les dispositions législatives, réglementaires et administratives nécessaires pour se conformer à la directive.

2.1.5 Le règlement (UE) n°536/2014

Le règlement européen n°536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatifs aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE a pour but d'harmoniser les démarches et de rendre plus attractif la recherche biomédicale (RBM) en Europe. Le règlement concerne toutes les recherches interventionnelles sur les médicaments y compris les médicaments de thérapie innovante.

Ce règlement apporte des nouveautés :

- La création d'un portail européen pour tous les dossiers de demande d'autorisation d'essais cliniques afin de permettre un examen plus rapide et aboutir à un résultat unique entre EM. Pour un dossier, un EM est désigné.

- L'obligation de rendre public l'état d'avancement du recrutement des participants aux essais cliniques et les résultats de la recherche dans une base de données européenne pour une plus grande transparence

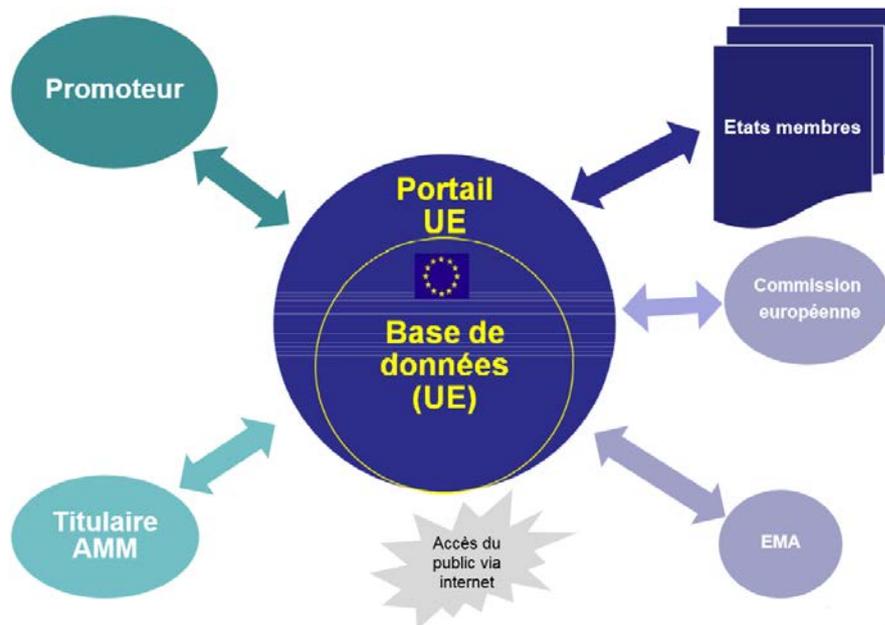


Figure 2: Portail et base de données européens

- La dérogation au principe de consentement pour les essais cliniques de type « cluster trials », essais dont la méthodologie requière que des groupes de participants, plutôt que des participants individuels, soient affectés à différents médicaments expérimentaux et pour les recherches en situation d'urgence.
- Un allègement des dossiers pour les recherches à faible niveau d'intervention, c'est-à-dire portant sur des médicaments expérimentaux utilisés conformément à leur AMM et pour lesquelles les procédures supplémentaires de diagnostic ou de surveillance ne comportent que des risques ou contraintes minimales.
- La notion de co-promotion pour les essais avec plusieurs promoteurs tous responsables solidairement.
- Que l'essai ait lieu dans un seul ou plusieurs EM, la procédure de demande d'essai clinique (EC) est la même.

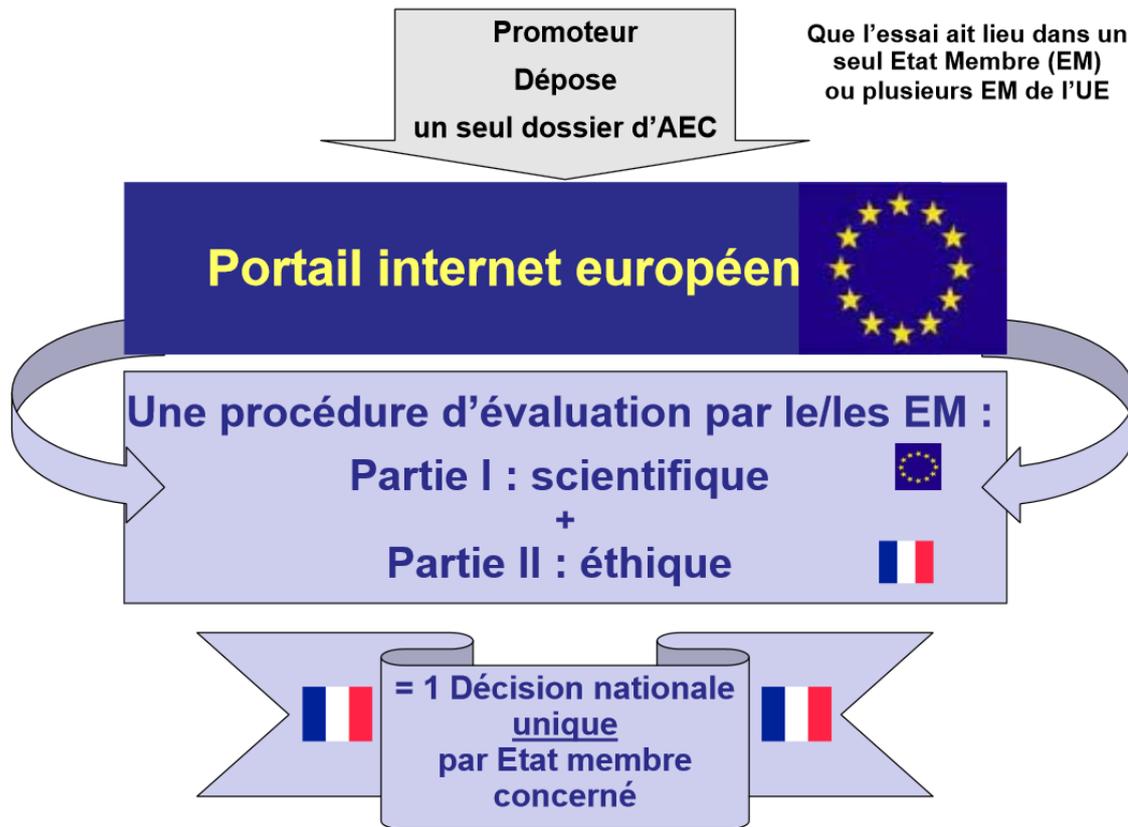
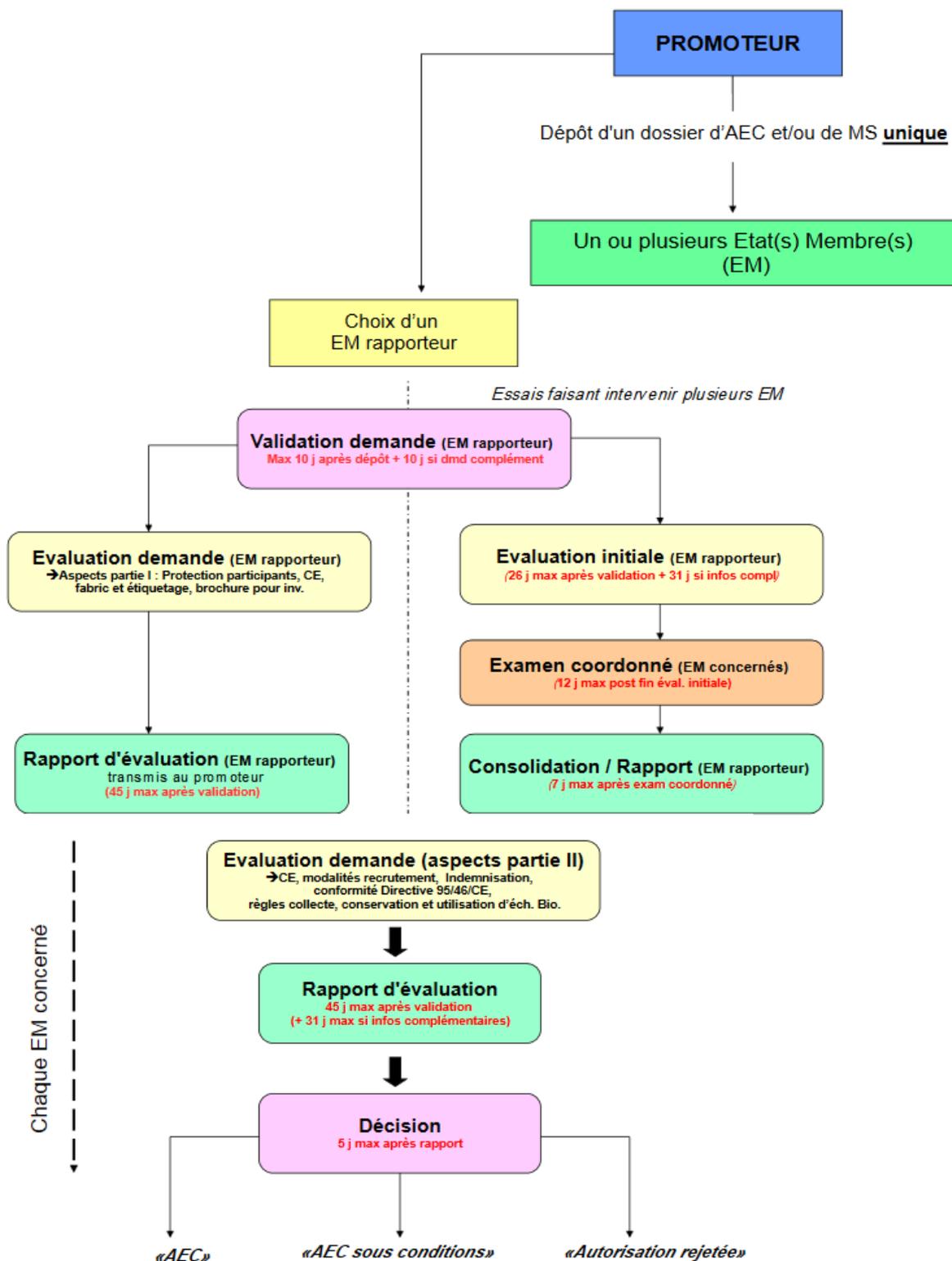


Figure 3: Procédure d'autorisation selon le règlement n°536/2014



La procédure étant centralisée, les délais d'instruction sont modifiés.

Figure 4: Procédure d'AEC et délais d'instruction selon le règlement n°536/2014 (6)

L'AEC (autorisation d'essai clinique) devient caduque si aucun participant n'a été inclus au cours des deux ans après la date de notification de l'AEC.

Le nouveau règlement attribue également de nouveaux « pouvoirs » aux AC, notamment :

- D'imposer la mise en place d'études post autorisation sur la sécurité et l'efficacité des médicaments,
- De suspendre ou de retirer une autorisation de mise sur le marché, si les conditions d'obtention d'AMM ne sont pas remplies, dans un temps donné,
- Un EM peut déléguer à un autre EM ses tâches en matière de pharmacovigilance.

Et il crée un nouveau comité : le Comité pour l'Evaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance ou PRAC

- Nouveau comité scientifique, indépendant, siégeant à l'EMA devant jouer un rôle clé en matière de Pharmacovigilance, d'évaluation
- Remplace les PV Working Party
- Intervient dans la revue des études de sécurité post autorisation

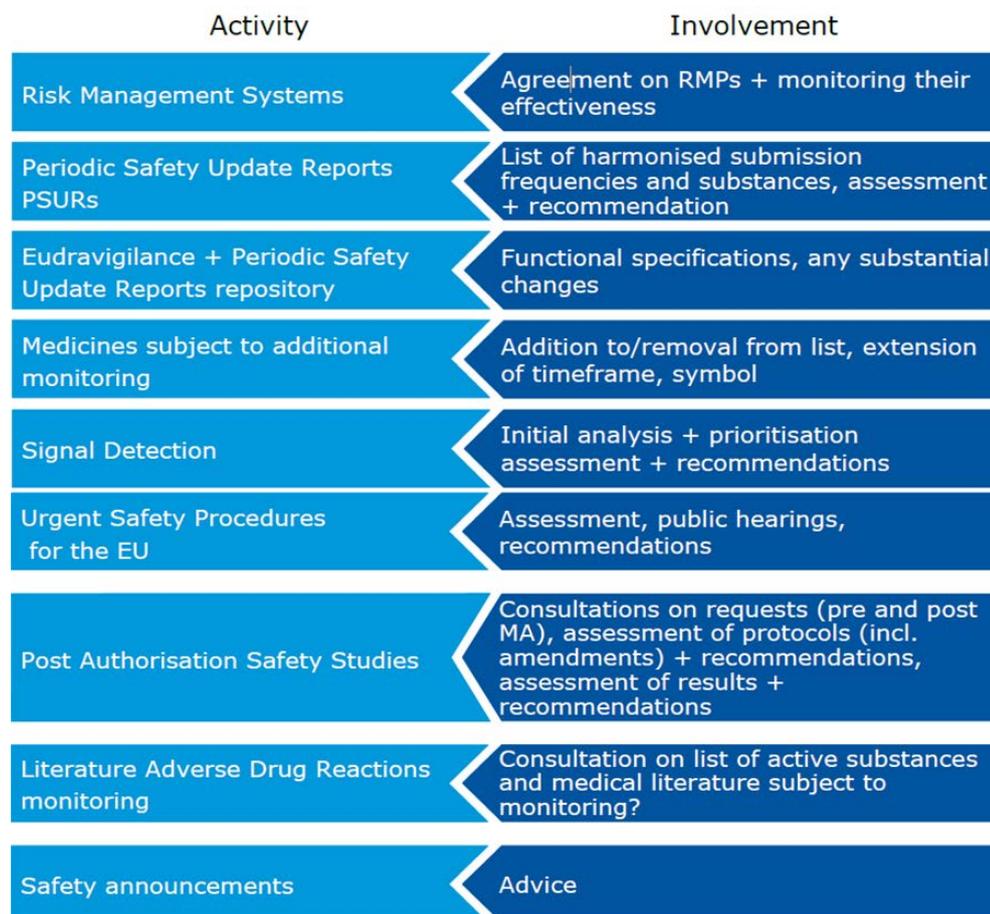


Figure 5: Les activités du PRAC (7)

Le règlement européen s'impose à tous, il est obligatoire dans tous ses éléments et directement applicable dans tous les EM. Son application est donc directe sans transposition nécessaire. Son entrée en vigueur est prévue 6 mois après la publication par la Commission Européenne d'un document relatif au bon fonctionnement du portail et de la base de données sur les essais de l'Union européenne, soit au plus tôt au printemps 2016. Par ailleurs, dès que le règlement sera entré en vigueur, des mesures transitoires seront détaillées notamment pour les essais qui auront été déposés avant la date de mise en application (8).

2.2 Evolutions de la réglementation en France

2.2.1 Loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (9)

La loi « Informatique et Libertés » du 6 janvier 1978, modifiée par la loi du 6 août 2004, définit les principes à respecter lors de la collecte, du traitement et de la conservation des données personnelles. Elle renforce les droits des personnes sur leurs données, prévoit une simplification des formalités administratives déclaratives et précise les pouvoirs de contrôle et de sanction de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

La loi « Informatique et Libertés » est applicable dès lors qu'il existe un traitement automatisé ou un fichier manuel, c'est-à-dire un fichier informatique ou un fichier « papier » contenant des informations personnelles relatives à des personnes physiques.

Ne sont pas soumis à la loi les « traitements mis en œuvre pour l'exercice d'activités exclusivement personnelles » tels que par exemple les agendas électroniques, les répertoires d'adresses, les sites internet familiaux en accès restreint.

La loi « Informatique et Libertés » ne s'applique pas aux personnes morales (ex. : fichier de noms de sociétés). Cependant, si ce fichier d'entreprises contient des noms de personnes physiques (ex : nom du responsable commercial), la loi est applicable (10).

La loi « Informatique et Libertés » a été modifiée à plusieurs reprises durant l'année 2016.

La loi n°2016-41 du 26 janvier 2016 – article 193, dite « loi de modernisation de notre système de santé », modifie les articles 6, 8, 15, 22, 27, 53, 54, 55, 57, 61 et 72 et abroge les articles 62, 63, 65, 66 (11)

En ce qui concerne le traitement des données à caractère personnel à des fins de recherche, d'évaluation dans le domaine de la santé (section 2, chapitre IX), l'article 54 indique que la CNIL prend une décision après avis du CPP pour les recherches impliquant la personne humaine et après avis du comité d'expertise pour les recherches n'impliquant pas la personne humaine. L'article précise la composition, le fonctionnement et le délai d'émission de l'avis du comité d'expertise. L'article 55 précise que « *Lorsque les données permettent l'identification des personnes, leur transmission doit être effectuée dans des conditions de nature à garantir leur confidentialité* ». Auparavant, certaines conditions particulières permettaient de déroger à cette obligation (exemple : études de pharmacovigilance). L'article 57 précise quant à lui que « *Par dérogation au I, quand les recherches, les études ou les évaluations recourent à des données de santé à caractère personnel non directement identifiantes recueillies à titre obligatoire et destinées aux services ou aux établissements de l'Etat ou des collectivités territoriales ou aux organismes de sécurité sociale, l'information des personnes concernées quant à la réutilisation possible de ces données, à des fins de recherche, d'étude ou d'évaluation, et aux modalités d'exercice de leurs droits est assurée selon des modalités définies par décret en Conseil d'Etat, pris après avis de la Commission nationale de l'informatique et des libertés.* ». L'ordonnance n°2016-462 du 14 avril 2016 modifie l'article 22 (12) .

2.2.2 La loi Huriet – Sérusclat

La loi du 20 décembre 1988, aussi appelée loi Huriet-Sérusclat, instaure un véritable cadre réglementaire à la recherche clinique en France. En effet, avant 1988, la recherche biomédicale était illégale. Il s'agit de la première loi européenne en matière de protection des personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale. A l'origine, le projet de loi était destiné à autoriser les recherches sur les volontaires sains. Mais en séance son champ d'application fut étendu à toutes les recherches sur l'homme. Les principaux points de ce cadre légal sont: la protection des personnes, l'appréciation du rapport bénéfice/risque de la recherche et la nécessité de l'information et du consentement libre et éclairé des personnes (13).

Cette loi sera modifiée en 1994 puis plus en profondeur en 2004 avec la transposition en droit français de la directive européenne 2001/20/CE.

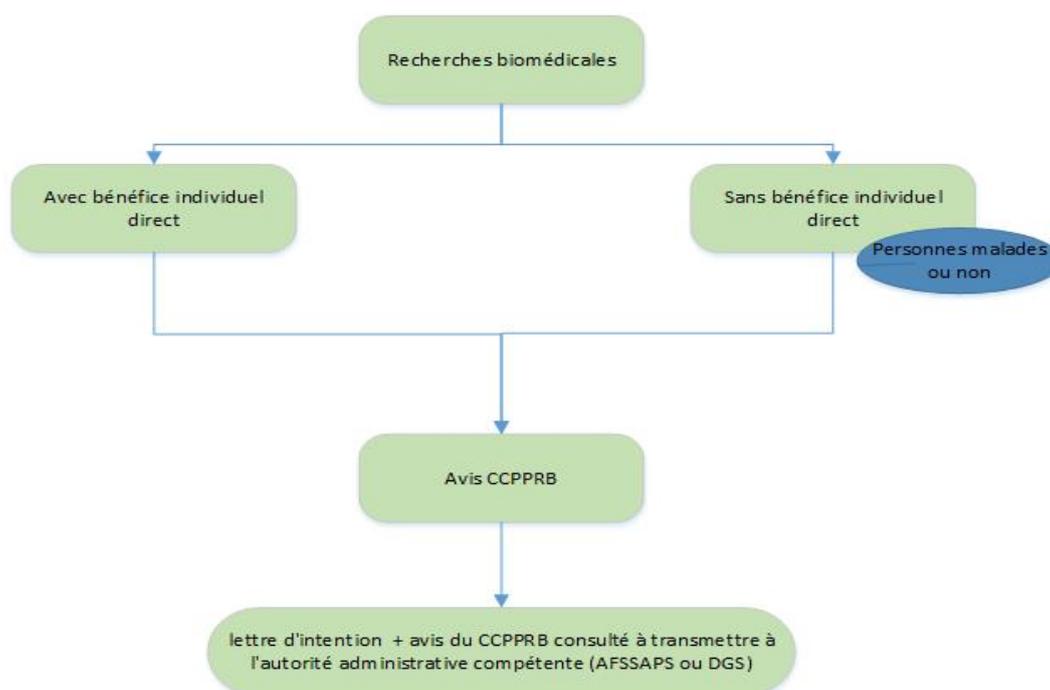


Figure 6: Typologie de la recherche et conditions d'autorisation selon la loi Huriet-Sérusclat

La loi Huriet-Sérusclat distingue 2 catégories de recherches :

- Les recherches biomédicales avec bénéfice individuel direct.
- Les recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct, c'est-à-dire impliquant des volontaires sains.

Elle instaure les comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB). Tout projet de recherche clinique imposait la constitution d'un dossier et sa soumission à l'avis d'un CCPPRB. Il devait être obligatoirement déclaré par une lettre d'intention à l'autorité administrative compétente (AFSSAPS ou DGS).

2.2.3 Les Lois de bioéthique de 1994

En 1994 ont été adoptées en France les premières lois de bioéthique:

- La loi du 1er juillet 1994 concerne le traitement de données nominatives dont le but est la recherche dans le domaine de la santé (règles de création des fichiers informatiques nominatifs, droits individuels des personnes fichées, procédures de mise en œuvre des traitements informatiques...)
- Les deux lois du 29 juillet 1994 : la première partie est relative au respect du corps humain et repose sur trois fondements éthiques (inviolabilité du corps humain, impossibilité pour le corps humain d'être l'objet d'un droit patrimonial évaluable en argent, obligation du consentement), la seconde est relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps, à l'assistance médicale, à la procréation et au diagnostic prénatal (consentement préalable ou présumé et révocable à tous moments, gratuité, anonymat, respect des règles de sécurité sanitaire)

Les lois de bioéthique de 1994 recouvraient à la fois l'affirmation des principes généraux de protection de la personne humaine, les règles d'organisation de secteurs d'activités médicales en plein développement ainsi que des dispositions relevant du domaine de la santé publique ou de la protection des personnes se prêtant à des recherches médicales.

La révision des lois de bioéthique de 1994 est intervenue par la loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique et ensuite par la loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011.

2.2.4 La loi relative à la politique de santé publique

La loi du 9 août 2004 appelée « loi relative à la politique de santé publique » révisé la loi Huriet-Sérusclat dans le cadre de la transposition de la directive européenne 2001/20/CE. Elle pose en tout premier lieu le principe que « *l'intérêt des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale prime toujours sur les seuls intérêts de la science et de la société* » (Art. L. 1121-2 CSP) (14). En effet, lors de la transposition de la directive, le législateur français a souhaité uniformiser le niveau de protection des personnes quel que soit le produit de santé sur lequel se porte la recherche. Elle ne se limite donc pas aux recherches sur les médicaments expérimentaux (15).

La loi définit les règles et les conditions dans lesquelles une recherche doit se dérouler. Elle précise et standardise la communication avec les AC, renforce la protection des personnes vulnérables participant à une recherche, clarifie les règles relatives au consentement et modifie le fonctionnement des CCPPRB devenant des CPP. Cette loi est entrée en vigueur depuis le 27 août 2006 avec le décret d'application du 26 avril 2006.

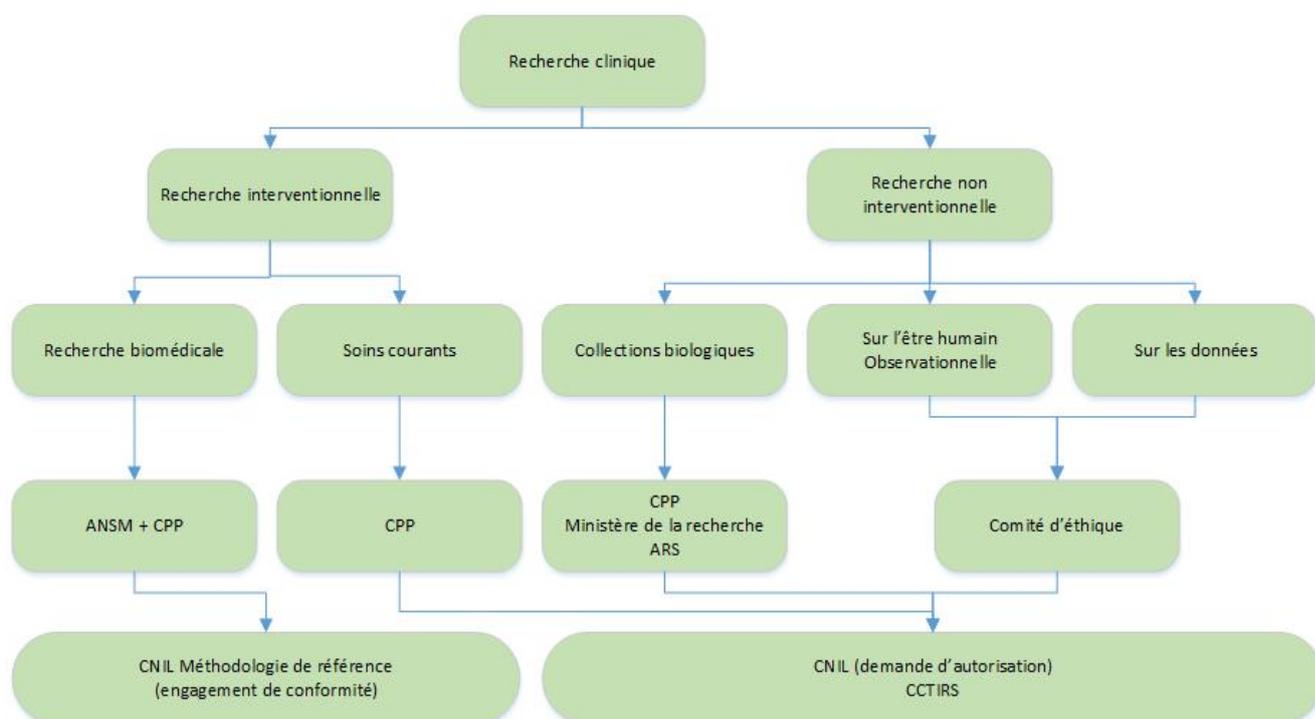


Figure 7: Typologie de la recherche et conditions d'autorisation selon la loi relative à la politique de santé publique

La loi distingue 2 catégories de recherches :

- Les recherches interventionnelles (RI) c'est-à-dire celles qui impliquent une intervention sur la personne malade ou non, comprenant la recherche biomédicale (RBM) et la recherche portant sur les soins courants (RSC)
- Les recherches non interventionnelles (RNI) pour lesquelles aucune procédure supplémentaire de diagnostic ou de surveillance ne doit être appliquée aux participants.

❖ **La recherche biomédicale**

La recherche biomédicale est définie dans l'Art. L. 1121-1 du Code de la santé publique (CSP) comme étant une « *recherche organisée et pratiquée sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales* ».

Elle porte notamment sur les médicaments, les dispositifs médicaux, et les non produits de santé définis dans l'Art. L. 5311-1 du CSP tels que les produits cosmétiques et les aliments.

Toutes les recherches biomédicales doivent obtenir l'avis favorable du comité d'éthique appelé CPP et l'avis favorable de l'AC (ANSM anciennement AFSSAPS) avant de débiter la recherche.

Concernant la protection des données à caractères personnels, l'avis de la CNIL n'est pas requis, seul un engagement de conformité à la méthodologie de référence MR-001 devra leur être adressé. Le consentement des personnes qui se prêtent aux RBM est libre, éclairé et écrit. Ce consentement devra être signé avant toute procédure liée la recherche.

❖ **Les recherches portant sur les soins courants**

Les recherches portant sur les soins courants sont définies dans l'Art. L. 1121-1-2° du CSP et l'Art. R. 1121-3 du CSP comme étant des « *recherches visant à évaluer les soins courants, autres que celles portant sur les médicaments, lorsque tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle mais que des modalités particulières de surveillance sont prévues par un protocole, obligatoirement soumis à l'avis du comité mentionné* ».

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

Les recherches qui portent sur des techniques ou des stratégies innovantes, ou considérées comme obsolètes, les recherches qui portent sur l'évaluation d'une combinaison innovante d'actes ou de produits, même si chacun d'eux pris isolément est d'utilisation courante, les recherches qui portent sur une comparaison de stratégies médicales, lorsque l'une de ces stratégies peut être considérée supérieure à l'autre en termes de sécurité et d'efficacité ne relèvent pas de cette catégorie. Avant de débiter, toutes les RSC doivent obtenir l'avis favorable du CPP. La loi a remplacé l'obligation du consentement exprès par l'information du participant lui permettant de s'opposer à la recherche (14).

❖ **Les recherches non interventionnelles**

Elles sont définies dans le CSP (Art. L. 1121-1-1, Art. L. 1121-1-2, Art. R. 1121-2) mais sont exclues du champ d'application de la loi. Les recherches observationnelles/de cohorte sont considérées comme RNI. Une demande d'autorisation doit être effectuée auprès de la CNIL et dans certains cas auprès du CCTIRS. Les recherches portant sur les données appartiennent également aux RNI.

Les RNI doivent obtenir l'avis d'un comité d'éthique afin de pouvoir être publiées dans une revue internationale.

2.2.5 Décision du 24 novembre 2006 : les Bonnes Pratiques Cliniques

Les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC (16)) s'appliquent à l'ensemble des RBM portant sur des médicaments à usage humain conformément aux Art. L. 1121-1 et Art. R. 1121-1 du CSP (17).

Elles assurent :

- La protection des droits et la sécurité des personnes se prêtant à la recherche.
- L'intégrité, l'authenticité, l'exactitude et la confidentialité des données à caractère personnel.

Elles constituent un ensemble d'exigences de qualité dans les domaines éthique et scientifique, qui doivent être respectées en matière de planification, mise en place, conduite et archivage des données des RBM portant sur des médicaments.

Ces BPC s'adressent à tous les acteurs de la RBM (promoteurs, investigateurs, ARC, etc...).

Les BPC tiennent compte des dispositions de la note explicative européenne relative aux bonnes pratiques cliniques (ICH E6, CPMP/ICH/135/95 « Note for guidance on good clinical practice »).

2.2.6 La loi Jardé

La loi Jardé a été promulguée le 5 mars 2012 (18). Elle propose de rassembler toutes les recherches qui impliquent la personne humaine, qu'elles soient interventionnelles ou non. Ce texte impose une base réglementaire commune, avec des contraintes en fonction du niveau de risque et de la recherche.

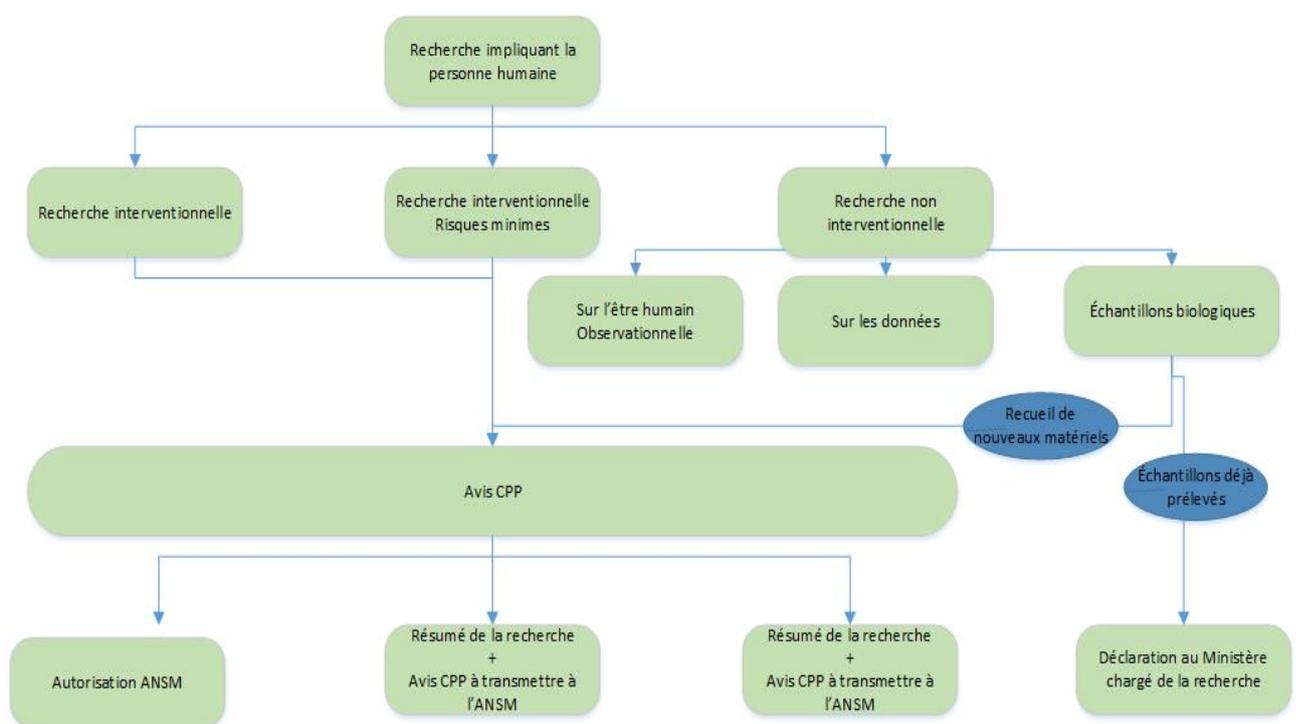


Figure 8: Typologie de la recherche et conditions d'autorisation selon la loi Jardé

La loi Jardé identifie 3 catégories de recherche selon le risque encouru par la personne qui se prête à la recherche :

- Les recherches interventionnelles avec risque supérieur au risque minime : cette catégorie s'éloigne peu des RBM actuelles. La principale modification concerne les modalités de soumission au CPP (tirage au sort). Le consentement est libre, éclairé et écrit.
- Les recherches interventionnelles qui ne comportent qu'un risque minime et qui ne portent pas sur un médicament remplacent les RSC: l'avis favorable du CPP est

obligatoire sauf concernant les recherches sur les dispositifs médicaux pour lesquelles un avis de l'ANSM est requis. L'avis du CCTIRS et de la CNIL sont requis, cependant il devrait être remplacé par l'adoption d'une méthodologie de référence. Le consentement des participants est exprès, c'est-à-dire écrit ou oral et toujours documenté.

- Les recherches non interventionnelles : un avis du CPP est désormais obligatoire, l'avis du CCTIRS n'est plus exigé. Les dispositions concernant les recherches sur la génétique et les collections biologiques sont clarifiées. L'information est obligatoire avec la possibilité d'opposition.

La loi Jardé élargit et diversifie les missions des CPP.

Table 2: Les nouvelles missions du CPP avec la loi Jardé

Démarches réglementaires	Interventionnelle (risques & contraintes > minimales)	Interventionnelle (risques & contraintes minimales)	Non Interventionnelle
Assurance	X	X	Non
CPP	X	X	X
ANSM	X	Envoi résumé & avis CPP	Envoi résumé & avis CPP
CCTIRS/CNIL	MR001	CNIL peut-être MR001	CNIL
Monitoring	X	X	X
Vigilance	X	X	X

** Cases en taupe : Nouvelles missions*

La loi Jardé crée la commission nationale des recherches impliquant la personne humaine. Cette commission, placée auprès du ministre de la Santé sera dotée d'une triple compétence :

- La désignation aléatoire des CPP qui jusqu'ici pouvaient être choisis par le promoteur
- La coordination et l'harmonisation des pratiques des CPP
- Elle aura pour tâche de remettre un rapport annuel au ministre chargé de la santé et sera consultée, au même titre que l'ANSM sur les projets de loi ou de décrets relatifs aux recherches.

Cette commission sera composée de vingt et un membres, répartis en trois collèges : sept membres issus du collège « scientifique » des CPP, sept membres issus du collège « sociétal » des CPP, ainsi que sept personnalités qualifiées (19).

Les dispositions relatives au consentement des participants ont également été modifiées, elles tiennent également compte du niveau du risque de la recherche. Une adaptation fine des modalités de recueil du consentement en fonction de certaines recherches particulières a été inscrite dans la loi, notamment dans le cas des recherches avec un risque minime en pédiatrie ou lorsque la méthodologie de l'essai ne permet pas le recueil d'un consentement exprès (clusters, recherche épidémiologique interventionnelle). En ce qui concerne les recherches en situation d'urgence extrême, qualifiée de « vitale immédiate » dans la loi, il sera désormais possible de démarrer la recherche sans l'autorisation préalable de la personne de confiance, de la famille ou des proches, même s'ils sont présents (20).

Le projet et le parcours de cette loi ont été présentés par le Professeur Olivier Jardé lors de la réunion de l'Association des Médecins des Industries des Produits de Santé (AMIPS), le 17 septembre 2015. Un récapitulatif de sa présentation est en annexe (Annexe 3). Un entretien téléphonique avec le Pr. Olivier Jardé a été réalisé le 01/04/2016 concernant la mise en application de la loi. La retranscription de cet entretien est disponible en Annexe 4.

Selon le communiqué de presse du Conseil des ministres du 15 juin 2016, « *La ministre des affaires sociales et de la santé a présenté une ordonnance relative aux recherches impliquant la personne humaine. Cette ordonnance, prise sur le fondement du II de l'article 216 de la loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé, renvoie les dispositions relatives aux recherches portant sur le médicament au règlement européen directement applicable. Les autres recherches seront régies par la loi dite « Jardé » du 5 mars 2012. Par ailleurs, ce texte prépare la mise en œuvre du tirage au sort des comités de protection des personnes (CPP) et l'intervention future d'un secrétariat national des CPP. Enfin, l'ordonnance met en cohérence les dispositions relatives à la protection des données dans le cadre des recherches impliquant la personne humaine avec la révision de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés opérée par la loi de modernisation de notre système de santé.* »(21)

Le rapport au Présent de la République relatif à l'ordonnance n°2016-800 du 16 juin 2016 relatives aux recherches impliquant la personne humaine précise que *l'ordonnance « modifie le code de la santé publique dans sa rédaction issue de la loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine, dite « loi Jardé », qui n'est pas encore entrée en vigueur dans l'attente de ses décrets d'application. Ce délai s'explique par l'adoption dans l'intervalle du règlement européen du 16 avril 2014 précité (6, 8). »*

2.3 Les autorités compétentes en recherche clinique en France

2.3.1 L'ANSM

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a été créée par la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé .

L'ANSM s'est substituée le 1er mai 2012 à l'Agence française de sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (AFSSAPS) dont elle a repris les missions, droits et obligations. Elle a été dotée de responsabilités et de missions nouvelles, de pouvoirs et de moyens renforcés.

❖ Missions

Ses missions principales sont d'offrir un accès équitable à l'innovation pour tous les patients et de garantir la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie, depuis les essais initiaux jusqu'à la surveillance après autorisation de mise sur le marché.

L'ANSM est compétente pour tous les produits de santé (médicaments, produits biologiques, dispositifs médicaux, produits cosmétiques et tatouage, autres produits de santé).

L'ANSM développe plusieurs activités en France et pour le compte de l'Union Européenne :

- L'évaluation scientifique et technique de la qualité, de l'efficacité et la sécurité d'emploi des médicaments et produits biologiques ;
- La surveillance continue des effets indésirables prévisibles ou inattendus des produits de santé ;
- L'inspection des établissements exerçant des activités de fabrication ; d'importation, de distribution, de pharmacovigilance et qui mènent des essais cliniques ;
- Le contrôle en laboratoires pour libérer des lots de vaccins et de médicaments dérivés du sang, le contrôle de produits présents sur le marché, prélevés lors d'inspections, saisis par les autorités judiciaires ou les douanes.

Ces actions débouchent sur la prise de décisions de la police sanitaire pour le compte de l'Etat français :

- Autorisation de mise sur le marché (AMM), retrait ou suspension d'AMM
- Autorisation d'essais cliniques
- Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative d'un médicament et ATU de cohorte
- Recommandations temporaires d'utilisation de spécialités pharmaceutiques
- Libération de lots de vaccins et de produits dérivés du sang
- Retrait de produit ou de lots
- Interdiction de dispositifs médicaux sur le marché français
- Autorisation d'importation
- Autorisation préalable ou interdiction de publicité ...

L'ANSM développe également l'information des patients, des professionnels de santé, des relais professionnels et sociétés savantes, de la presse et assure sa diffusion à travers les outils adaptés. Elle assure la transparence des travaux des différentes instances.

L'ANSM travaille en étroite collaboration avec les partenaires institutionnels (autres agences sanitaires, Agences Régionales de Santé (ARS), assurance maladie...), les sociétés savantes des professionnels de santé et les associations de patients.

L'ANSM promeut une vision française de la sécurité et de l'innovation en participant activement aux travaux normatifs et d'harmonisation de l'Union européenne (22)

❖ **Gouvernance**

La gouvernance de l'ANSM est organisée par le décret du 27 avril 2012 qui précise la composition, les compétences et les modalités de fonctionnement du conseil d'administration et du conseil scientifique ainsi que les attributions du directeur général.

Ce dernier a une responsabilité déterminante dans l'organisation des différentes instances qui mobilisent l'expertise externe. Le Docteur Dominique Martin a succédé le 1er septembre 2014 au Pr Dominique Maraninchi. Le conseil d'administration est largement ouvert aux représentants des citoyens, des patients et des professionnels de santé (23).

❖ Organisation

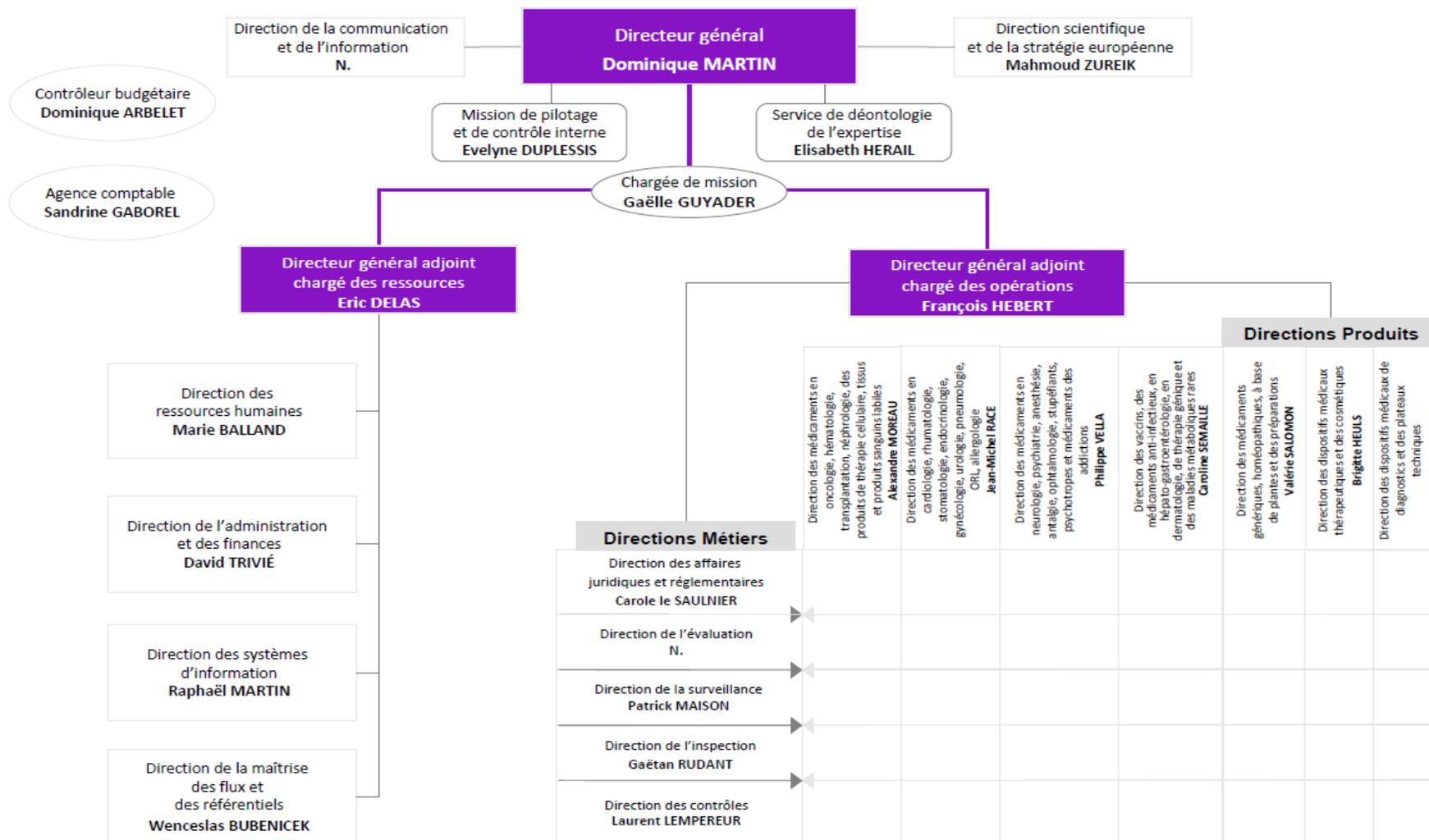


Figure 9: Organigramme de l'ANSM (01/07/2016)

La direction générale est composée du directeur général et de deux directeurs généraux adjoints qui assurent respectivement la responsabilité des 13 directions opérationnelles et des 4 directions ressources. Sont également placées auprès du directeur général 4 entités transversales qui interagissent avec toutes les directions :

- La direction de la communication et de l'information
- La direction scientifique et de la stratégie européenne
- Le service de déontologie de l'expertise
- La mission de pilotage et de contrôle interne

Les 7 directions produits sont responsables de l'ensemble des missions et activités de l'agence spécifiques à un portefeuille de produits.

Les 5 directions métiers, qui travaillent en interaction étroite avec les directions produits pour la gestion des dossiers, sont responsables de la cohérence des méthodes de travail et de l'expertise.

Les 4 directions ressources apportent à l'ensemble de l'Agence les moyens humains, financiers et logistiques, les procédures, méthodes et outils nécessaires pour mener à bien ses différentes missions.

L'agence comptable complète cette organisation (24)

2.3.2 Les Comités de Protection des Personnes

Le fonctionnement type d'un CPP est décrit par l'Arrêté du 13 janvier 2010 fixant le règlement intérieur devant être adopté par les comités de protection des personnes (25)

❖ Missions

Le rôle du CPP est défini par l'Art. L. 1123-7 du CSP et comporte un double aspect :

- Un aspect scientifique : il doit s'assurer de la pertinence générale des projets, de l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre, ainsi que de la qualification du ou des investigateurs.
- Un aspect protection des personnes et dimension éthique : il doit veiller à ce que le participant à la recherche reçoive une information adaptée sur les risques et bénéfices de la recherche, et doit veiller aux modalités de recueil du consentement.

Le champ de compétences du CPP est défini par l'Art. R. 1123-21 du CSP. Le CPP rend ainsi un avis sur les :

- Projets initiaux de recherches biomédicales
- Projets de modifications substantielles
- Evaluations de soins courants
- Déclarations de collection d'échantillons biologiques
- Utilisations d'éléments et produits du corps humain à des fins scientifiques avec changement de finalité par rapport au consentement initial.

Le CPP conformément à la décision du 24 novembre 2006 relative aux bonnes pratiques cliniques a mis en place et suit des procédures garantissant qu'il est organisé et fonctionne selon les exigences législatives et réglementaires en vigueur (15).

❖ **Composition**

Les CPP sont composés de 14 membres et de deux collèges selon l'Art. R. 1123-4 du CSP :

Premier collège :

- Des personnes ayant une qualification et une expérience approfondie en matière de recherche biomédicale (médecins notamment pédiatres, psychiatres) et des personnes qualifiées en biostatistique ou épidémiologie
- Des médecins généralistes
- Des pharmaciens hospitaliers
- Des infirmier(e)s

Deuxième collège :

- Des personnes qualifiées en matière éthique
- Des psychologues
- Des travailleurs sociaux
- Des personnes qualifiées en matière juridique
- Des représentants d'associations agréées de malades et d'usagers du système de santé.

La présence de certains membres est obligatoire : une séance du CPP ne peut se tenir en l'absence des représentants des usagers ou biostatisticien/épidémiologiste.

Des experts peuvent être associés au CPP. Certains sujets de recherche très pointus nécessitent la présence d'experts pour que les travaux du CPP puissent avoir lieu. Normalement, ils ne participent pas aux décisions mais deux cas particuliers sont envisagés où l'expert aura une voix délibérative pour les recherches concernant :

- Les mineurs de moins de 16 ans : la présence d'un pédiatre est requise, si aucun pédiatre n'est membre du CPP.
- Les personnes majeures hors d'état d'exprimer leur consentement : le CPP doit travailler avec une personne qualifiée sur la maladie et la population concernée.

❖ Formation des membres du CPP

Le règlement intérieur type prévoit une formation des membres, selon un programme établi par le bureau du CPP qui les organise et les évalue et dont une trace est gardée par le secrétariat du CPP. Pourtant l'apprentissage des membres se fait souvent sur le tas, sans même systématiquement un accueil introductif par le CPP, ni même un accès à un site internet pour se renseigner, la plupart des comités n'en disposant pas.

❖ Durée du mandat

La durée du mandat est de trois ans renouvelables. Le mandat prend fin au terme de l'agrément du comité.

« Lorsqu'un membre titulaire est absent aux séances du comité plus de trois fois consécutives et sans justification, ce membre est réputé démissionnaire » Cette disposition peut être plus ou moins appliquée par le président.

Un membre peut être nommé en cours de mandat : « en cas de vacance d'un siège survenant en cours de mandat, le remplacement intervient dans les mêmes conditions que la nomination pour la durée du mandat restant à courir »

Titulaire, suppléant, quelle différence ?

La majorité des CPP sollicite aussi bien les membres suppléants que les titulaires, en particulier pour être rapporteurs. En séance, si le titulaire est présent, le suppléant ne prend pas part au vote.

Chaque CPP désigne son Président, élu à la majorité des membres titulaires présents le jour du scrutin. S'il appartient au premier collège, le Vice-Président, élu dans les mêmes conditions, appartiendra au deuxième collège (Art. R. 1123-10 CSP).

❖ Répartition géographique des CPP

Il existe 40 CPP répartis dans sept inter-régions :

1. Inter-région de recherche clinique « Ile-de-France »
2. Inter-région de recherche clinique « Nord-Ouest »
3. Inter-région de recherche clinique « Ouest »
4. Inter-région de recherche clinique « Est »
5. Inter-région de recherche clinique « Sud-Ouest et Outre-mer »
6. Inter-région de recherche clinique « Sud-Est »
7. Inter-région de recherche clinique « Sud-Méditerranée »

Inter-régions de recherche clinique



Figure 10: Les différentes inter-régions de la recherche clinique

2.3.3 La CNIL

❖ Missions

Créée par la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée dite « informatique et libertés », la Commission nationale de l'informatique et des libertés a pour mission essentielle de protéger les données personnelles.

Elle est chargée de veiller à ce que l'informatique soit au service du citoyen et qu'elle ne porte atteinte ni à l'identité humaine, ni aux droits de l'homme, ni à la vie privée, ni aux libertés individuelles ou publiques.

La CNIL se réunit en séance plénière environ une fois par semaine sur un ordre du jour établi à l'initiative de son président.

Lors de ces séances plénières, la CNIL adopte des délibérations portant sur des traitements ou des fichiers (avis ou autorisation), elle examine aussi des projets de loi et de décrets soumis à la CNIL pour avis par le gouvernement.

Enfin, nombre de rapports font le point sur les évolutions de l'informatique afin d'éclairer les membres de la CNIL dans la conduite de leurs missions.

Compte tenu de la grande variété des dossiers que la CNIL doit traiter, une répartition par secteur d'activité est établie entre les commissaires.

Elle se réunit également pour prendre des mesures à l'égard des responsables de traitement qui ne respectent pas la loi informatique et libertés.

❖ Composition



Figure 11: Composition de la CNIL

L'indépendance de la CNIL est garantie par sa composition et son organisation. Les dix-sept membres qui composent la CNIL sont pour la plupart élus par les assemblées ou les juridictions auxquelles ils appartiennent.

Pour conduire leurs missions, les membres de la CNIL s'appuient sur différents services organisés au sein de cinq directions :

- Direction de la conformité
- Direction de la protection des droits et des sanctions
- Direction des technologies et de l'innovation
- Direction des relations avec les publics et la recherche
- Direction administrative et financière (26)

❖ **La méthodologie de référence**

La méthodologie de référence MR-001 a pour objet de simplifier les formalités CNIL des fichiers nécessaires à la conduite des RBM (patients et professionnels de santé) visées et encadrées par le CSP. Elle définit précisément la nature des données collectées et les modalités de conduite et d'analyse de ces études. L'information des patients doit se doubler d'un recueil de leur consentement libre et éclairé.

Les traitements de données personnelles doivent avoir pour seule finalité la réalisation des recherches biomédicales : ces traitements incluent la gestion des données relatives aux personnes se prêtant à des recherches biomédicales, en vue de permettre le recueil, la saisie des cahiers d'observation, le contrôle de validité et de cohérence et l'analyse statistique des données recueillies au cours de la recherche.

Dans ce cas, les organismes adressent directement à la CNIL un engagement de conformité à la méthodologie de référence MR-001 (Annexe 5). Un certain nombre de traitements en sont exclus, en particulier ceux qui font apparaître l'identité complète de la personne, les recherches en génétique ayant pour objectif l'identification des personnes, et les recherches dont l'objectif principal est l'étude des comportements.

La CNIL a récemment adopté une série d'autorisations uniques et une méthodologie de référence dans le domaine de la santé afin de mettre à la disposition des acteurs concernés des outils de conformité adaptés à leurs pratiques, dans des conditions respectueuses de la protection des données personnelles :

- Autorisation unique AU-041 relative aux autorisations temporaires d'utilisation (ATU) et les recommandations temporaires d'utilisation (RTU),
- Autorisation unique AU-043 relative au dépistage organisé du cancer du sein et du cancer colorectal,
- Méthodologie de référence MR-002 relative aux études non interventionnelles de performances en matière de dispositifs médicaux de diagnostic in vitro.

La CNIL poursuit ses travaux de simplification en matière de recherche dans le domaine de la santé, afin de faciliter les démarches et de favoriser la mise en œuvre des projets dans des délais garantissant la compétitivité de la France dans ce secteur.

Deux projets sont en cours :

- L'évolution de la méthodologie de référence 001 relative aux traitements de données à caractère personnel dans le cadre des recherches biomédicales,
- L'élaboration d'une nouvelle méthodologie de référence, portant sur les recherches dans le domaine de la santé ne nécessitant pas le recueil du consentement écrit des personnes concernées.

2.3.4 Le CCTIRS

❖ Missions

Le Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la santé rend notamment des avis sur la pertinence des données nominatives à caractère personnel par rapport à l'objectif de la recherche.

L'article 54 de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, modifiée par la loi du 6 août 2004 indique que pour chaque demande de mise en œuvre d'un traitement de données ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé, et préalablement à la saisine de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL), le Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé émet un avis sur :

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

Le CCTIRS se réunit toutes les 4 semaines (avec une interruption pendant la période d'été) afin de pouvoir effectivement rendre leurs avis au bout du délai réglementaire d'un mois fixé par la loi.

❖ **Composition**

Le comité se compose d'un président et de quatorze membres qui sont des médecins et des scientifiques compétents dans les domaines de l'épidémiologie, de la génétique et de la biostatistique. Ils sont nommés par arrêté conjoint du ministre chargé de la Santé.

Le mandat des membres et du président est de trois ans, renouvelable une fois.

**PARTIE II: LA RECHERCHE CLINIQUE EN SOINS COURANTS, UNE TYPOLOGIE
PARTICULIÈRE DE RECHERCHE**

PARTIE RÈGLEMENTAIRE : LOIS ET RÈGLEMENTS RELATIFS A LA RECHERCHE EN SOINS COURANTS

1 LA NECESSITÉ D'UNE NOUVELLE DISPOSITON LÉGISLATIVE

Alerté dans les années 2000 par d'importantes mobilisations de médecins, le Parlement avait engagé une grande réflexion sur la mise en place d'un cadre éthique et juridique pour la recherche portant sur les soins courants (14). Le Professeur Fagniez, chirurgien et député, rapporteur de la loi bioéthique en 2003, lorsqu'il a présenté ces nouvelles dispositions devant la commission des affaires sociales de l'Assemblée nationale le 2 octobre 2003, en a clairement expliqué la nécessité : « [...] *La seconde question concerne la pratique des recherches dans le cadre des soins courants. C'est une question à laquelle je suis sensible comme les praticiens faisant de la recherche qui siègent ici. Pour ce type de recherches sans risque supérieur aux soins courants, la loi Huriet était tellement inappropriée qu'elle était régulièrement contournée. Il me paraît donc souhaitable d'envisager une procédure allégée, [...] et surtout que les circuits administratifs soient simplifiés, peut-être par voie réglementaire [...]* » (15)

2 UNE RÉGLEMENTATION SPÉCIFIQUE

2.1 L'amendement Fagniez : Arrêté du 9 mars 2007

L'Arrêté du 9 mars 2007 définit la recherche en soins courants et lui donne un cadre juridique. Il fixe la liste des produits mentionnés à l'Art. L. 1121-1 du CSP pouvant faire l'objet d'une recherche en soins courants. Parmi ces produits, on distingue :

- Les dispositifs médicaux implantables actifs ;
- Les dispositifs médicaux de classe III ;
- Les dispositifs médicaux de classe II b ;
- Les produits sanguins labiles ;
- Les organes ;
- Les tissus et leurs dérivés ;
- Les produits cellulaires à finalité thérapeutique qui ne sont ni des spécialités pharmaceutiques ni d'autres médicaments fabriqués industriellement.

L'arrêté fixe également la composition du dossier de demande d'avis au CPP pour les recherches visant à évaluer les soins courants mentionnées au 2° de l'Art. L. 1121-1 du CSP et décrit la procédure à suivre pour le dépôt de demande d'autorisation auprès du CPP.

2.2 Arrêté du 19 février 2009, version initiale

L'Arrêté du 9 mars 2007 a été modifié le 19 février 2009 comme suit :

- Les deux premiers alinéas de l'article 2 ont été supprimés.
- Le 2° alinéa de l'article 3 a été supprimé.

La principale modification est la suppression de la taxe. En effet, auparavant, *« Préalablement au dépôt du dossier de demande d'avis sur un projet de recherche visant à évaluer les soins courants et après obtention du numéro d'enregistrement, la personne responsable mentionnée au 2° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique s'acquitte auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé de la taxe prévue à l'article L. 1123-8 du code de la santé publique. Dès réception du règlement de cette taxe à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, un justificatif du versement est adressé à la personne responsable mentionnée au 2° de l'article L. 1121-1. »*

3 DES DISPOSITIONS SPÉCIFIQUES

3.1 Préalable à la recherche : l'avis favorable du CPP

La simplification essentielle de la procédure d'autorisation de cette catégorie de recherche réside dans le fait que seul l'avis favorable du CPP est requis pour débiter la recherche. L'autorité compétente (ANSM ou DGS) n'est pas sollicitée. *« La demande auprès du comité est faite par la personne physique ou morale qui prend l'initiative de cette recherche, en assure la gestion et vérifie que son financement est prévu »* (Art. L. 1121-1-2° CSP). Le comité saisi est celui du *« lieu où sont mises en œuvre les recherches »*. (Art. L. 1121-1-2° CSP). Auparavant, la personne responsable de la recherche devait s'acquitter auprès de l'autorité compétente (AFSSAPS) de la taxe prévue à l'article L. 1123-8 du CSP d'un montant de 2000 euros ou de 200 euros pour les recherches institutionnelles. La taxe a été supprimée depuis février 2009, date de modification de l'arrêté du 9 mars 2007.

La demande est transmise au CPP sous forme d'un dossier structuré dont le format et la composition sont fixés par arrêté.

Le comité devra vérifier le caractère « courant » du soin évalué dans la recherche. Il peut accepter, refuser ou requalifier la recherche. En cas d'avis défavorable, un deuxième avis peut être sollicité (Art. L. 1123-6 CSP). L'avis défavorable motivé est communiqué à tous les CPP et au ministre de la santé lequel saisit un autre CPP pour un nouvel avis.

3.2 Le responsable de la recherche

La loi ne mentionne pas le terme de « promoteur », cependant, la loi précise que « *La demande auprès du comité est faite par la personne physique ou morale qui prend l'initiative de cette recherche, en assure la gestion et vérifie que son financement est prévu* » (Art. L. 1121-1-2° CSP). Il s'agit de la définition du promoteur d'une RBM. Le responsable de la recherche est appelé gestionnaire de la recherche.

Le responsable de la recherche peut être un Établissement public ou privé, à caractère scientifique ou technique ou même un investigateur.

3.3 Les modalités particulières de surveillance

La loi autorise la mise en œuvre de modalités particulières de surveillance dans les recherches en soins courants. Ces modalités particulières ne doivent comporter que des risques et des contraintes négligeables pour la personne qui se prête à la recherche.

Il peut s'agir :

- D'une randomisation, prévue dans l'arrêté (Art. 3-II-2°) : « c- Conception et déroulement de la recherche : description de la méthodologie de la recherche y compris, le cas échéant, du tirage au sort et des méthodes de mise en insu »
- D'un suivi spécifique comprenant des consultations ou des examens supplémentaires non invasifs.
- De prélèvements de sang (Art. L. 1221-8-1 CSP).

3.4 Information/consentement

Comme indiqué précédemment, la législation n'a pas prévu de consentements spécifiques aux recherches visant à évaluer les soins courants. Le participant doit néanmoins être informé et avoir la possibilité de s'opposer à la recherche.

Le décret indique que « *l'information de cette personne fait l'objet d'un document écrit soumis préalablement au comité de protection des personnes intéressées* » ; l'arrêté ajoute

que le « *document d'information destiné aux personnes qui se prêtent à la recherche, prévu à l'article R. 1121-3 du code de la santé publique précise qu'elles disposent d'une faculté d'opposition* ».

Ni la loi ni les textes réglementaires n'ont prévu de dispositions spécifiques concernant les personnes vulnérables. C'est donc le droit commun qui devra s'appliquer : l'information devant être délivrée au tuteur, parent, proche, ou personne de confiance selon le cas (15).

Les exemples de consentement de participation ainsi que de non-opposition sont en annexes (Annexe 6) Les participants mineurs en âge de comprendre pourront signer un formulaire d'assentiment et leurs parents ou leur responsable légal un consentement écrit si cela est demandé par le protocole. Des consentements adaptés sont rédigés pour les personnes vulnérables.

Quel que soit le type de recueil du consentement (ou de non opposition), le participant (majeur ou mineur) doit être couvert par un régime de sécurité sociale et avoir à sa disposition une lettre d'information concernant la recherche proposée et la possibilité de poser des questions au médecin investigateur.

3.5 Risques et contraintes

Le CPP à qui le projet sera soumis, évalue le caractère négligeable des risques et des contraintes liées à la recherche. Ces risques et contraintes supposées négligeables, ne nécessitent pas l'intervention de l'autorité compétente étant donné le caractère courant de la pratique évaluée dans la recherche.

Aucun effet indésirable lié à la recherche n'est attendu dans le cadre d'une recherche en soins courants.

Le protocole devra préciser cependant :

- La mise en place d'un comité de surveillance indépendant et les motifs de sa constitution ou non ;
- La mise en place d'un autre comité (comme par exemple un comité scientifique)

Pour chaque comité, le protocole devra définir au préalable :

- Les membres
- Les missions

- Les modalités de fonctionnement

En principe, les événements indésirables doivent suivre le circuit habituel de déclaration prévu par la réglementation en vigueur :

- Incidents ou risques d'incidents résultant de l'utilisation d'un dispositif médical à signaler au correspondant local de matériovigilance
- Autres (signalement des infections nosocomiales...)

En fonction du type de recherche, certains événements indésirables peuvent faire l'objet d'un suivi particulier par le gestionnaire de la recherche afin de vérifier :

- Leur fréquence
- Leur répartition dans les groupes (si randomisation)

Ils sont alors définis avant le début de la recherche.

3.6 L'assurance

La recherche ne devant comporter aucun risque supplémentaire au soin habituel, c'est encore le droit commun qui s'appliquera ; l'assurance doit donc être celle de l'établissement responsable des soins (Art. L. 1142-2 CSP).

3.7 Le financement

Le financement des soins courants eux-mêmes reste à la charge de l'assurance maladie car ils sont réalisés dans le cadre de leur utilisation habituelle.

Néanmoins, le financement de la recherche proprement dite (salaires des attachés de recherche clinique ou techniciens de recherche clinique, des data managers, statisticiens, conception du cahier d'observation, mise à disposition du matériel, etc.) est à la charge du gestionnaire de la recherche.

3.8 Déclaration des traitements de données

Tous les fichiers de données individuelles constitués pour la recherche doivent faire l'objet d'une demande d'autorisation complète auprès :

- Du CCTIRS (demande d'avis) pour lequel l'absence d'avis au bout d'un mois vaut un avis favorable
- De la CNIL (demande d'autorisation) pour laquelle l'absence d'avis vaut un avis défavorable

PARTIE EXPERIMENTALE : LES RECHERCHES PORTANT SUR LES SOINS COURANTS RÉALISÉES DANS LES RÉGIONS SUD-OUEST ET OUTRE-MER

Nous avons réalisé une analyse rétrospective des dossiers de « recherches portant sur les soins courants » soumis au CPP Sud-ouest Outre-mer III de l'année 2007 à l'année 2014.

1 OBJECTIF PRINCIPAL

Evaluer la proportion de projets de recherche clinique en soins courants soumis auprès d'un CPP depuis la parution de l'amendement Fagniez.

2 OBJECTIFS SECONDAIRES

- Evaluer le pourcentage de dossiers acceptés lors de la première soumission auprès d'un CPP
- Décrire le type de recherches soumis en soins courants

3 MÉTHODES

Analyse et description depuis la parution de l'amendement Fagniez au journal officiel le 22 mars 2007, de tous les dossiers de recherches portant sur les soins courants soumis au CPP Sud-Ouest Outre-mer III (CPP SOOM III) de l'année 2007 à l'année 2014.

4 LE CPP SOOM III

L'inter-région sud-ouest et Outre-mer est composée de 4 CPP :

- Le CPP SOOM I situé à Toulouse
- Le CPP SOOM II situé à Toulouse
- Le CPP SOOM III situé à Bordeaux
- Le CPP SOOM IV situé à Limoges

Tous sont compétents pour les régions Aquitaine, Limousin, Midi-Pyrénées et les régions d'Outre-mer (Guadeloupe, Guyane, Martinique et La Réunion). De plus, L'arrêté du 5 mars 2008 étend la compétence des CPP SOOM aux recherches ayant lieu sur le département de Mayotte.

Le CPP SOOM III, localisé dans le département de pharmacologie clinique du CHU de Bordeaux, à l'hôpital Pellegrin, a été mis en place le 5 septembre 2006 et succède aux

CCPPRB-Bordeaux A et CCPPRB-Bordeaux B instaurés en vertu de la loi Huriet Sérusclat du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales.

4.1 Composition du CPP SOOM III

COMPOSITION DU BUREAU :

Le bureau est composé par :

- Président : Docteur Driss BERDAÏ
- Vice-Président : Professeur Pascal-Henri KELLER
- Agent comptable : Madame Martine CHENEAU
- Secrétaire général : Docteur Roland-Igor GALPERINE

Table 3: Composition du Premier Collège

"Recherche bio-médicale"	T	Professeur	MOORE	Nicholas
	T	Docteur	BERDAÏ	Driss
	T	Professeur	LACOMBE	Didier
	T	Docteur	BENARD	Antoine
	S	Docteur	FATSEAS	Mélina
	S	Docteur	GALPERINE	Igor
	S	Professeur	GENIAUX	Marc
	S	Docteur	HOPPE	Stéphanie
"Médecin généraliste"	T	Docteur	FRAIZE	Stéphane
	S			
"Pharmacien"	T	Professeur	SAUX	Marie-Claude
	S	Madame	LORTAL-CANGUILHEM	Barbara
"Infirmier"	T	Madame	VIGUIER	Marie
	S			

Table 4: Composition du deuxième Collège

"Ethique"	T	Monsieur	CALAS	André
	S	Monsieur	CUGY	Didier
"Psychologue"	T	Professeur	KELLER	Pascal-Henri
	S	Madame	TOUSSAINT	Eva
"Travailleur social"	T	Madame	GABORIAU	Christiane
	S			
"Domaine juridique"	T	Maitre	ROGER	Philippe
	T	Professeur	DUPRAT	Jean-Pierre
	S			
	S			
"Représentants associations"	T	Monsieur	PERDRISSET	Michel
	T	Madame	TISSOT	Françoise
	S	Monsieur	ARNOULET	Serge
	S			

La personne contact pour toute demande d'information et soumission de dossier est Madame Nathalie GUITON, secrétaire du CPP SOOM III.

4.2 Demande d'avis au CPP SOOM III en pratique

1. Préalablement au dépôt du dossier de demande d'autorisation (autorisation initiale et modification substantielle) et/ou d'avis de recherche en soins courants, le responsable à l'initiative de la recherche doit obtenir un numéro d'enregistrement de la recherche sur le site internet de l'ANSM. Ce numéro est destiné à identifier chaque recherche réalisée en France. Le numéro d'enregistrement de la recherche devra impérativement être rappelé dans chacun des dossiers ou correspondances envoyés aux CPP. Une conduite à tenir détaillant la procédure d'inscription d'une recherche sur le site de l'ANSM est en annexe (Annexe7).
2. Ensuite, les responsables de la recherche adressent le dossier de demande d'autorisation de recherche et/ou d'avis, par voie électronique ou par courrier, à l'ANSM et/ou au CPP et, conformément aux arrêtés en vigueur fixant les formats de dossier propre à chaque type de recherche.
La pré-inscription s'effectue au préalable par voie électronique à l'adresse cpp.soom3@u-bordeaux.fr pour toute soumission initiale d'un nouveau protocole. Il faut indiquer le nom du « promoteur », le nom du coordonnateur, le titre de l'étude et la date de la session souhaitée pour soumettre le protocole.
3. Transmettre le dossier complet sous format papier et sous format électronique (Annexe 8)
4. Phase d'instruction du dossier par deux rapporteurs : ils vérifient le caractère courant de la pratique évaluée dans la recherche (pratiques reconnues par les professionnels de la discipline).
5. Retour du dossier par les deux rapporteurs et discussion par les membres du CPP lors de la session à laquelle le protocole est soumis.
6. Le président du CPP statue au final par décision collective en rendant soit un avis favorable ou défavorable, un avis de requalification, ou encore un avis désignant la recherche comme étant hors du champ de la loi.

Un avis favorable est accordé lorsque le projet de recherche présenté remplit toutes les conditions requises aussi bien sur le plan administratif que sur les plans scientifiques et éthiques vis-à-vis de la protection des personnes.

Un avis favorable avec remarques est accordé lorsque le projet de recherche présenté remplit toutes les conditions requises pour débiter mais que des remarques sont émises par le CPP.

Un avis défavorable peut être rendu si la pertinence scientifique de la recherche, le protocole ou la méthodologie utilisée sont remis en question. Des critères éthiques (protection et sécurité des participants) peuvent également justifier cet avis.

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

Un complément d'informations peut être demandé au responsable de la recherche avant que le CPP rende un avis s'il subsiste des questions relatives à la recherche.

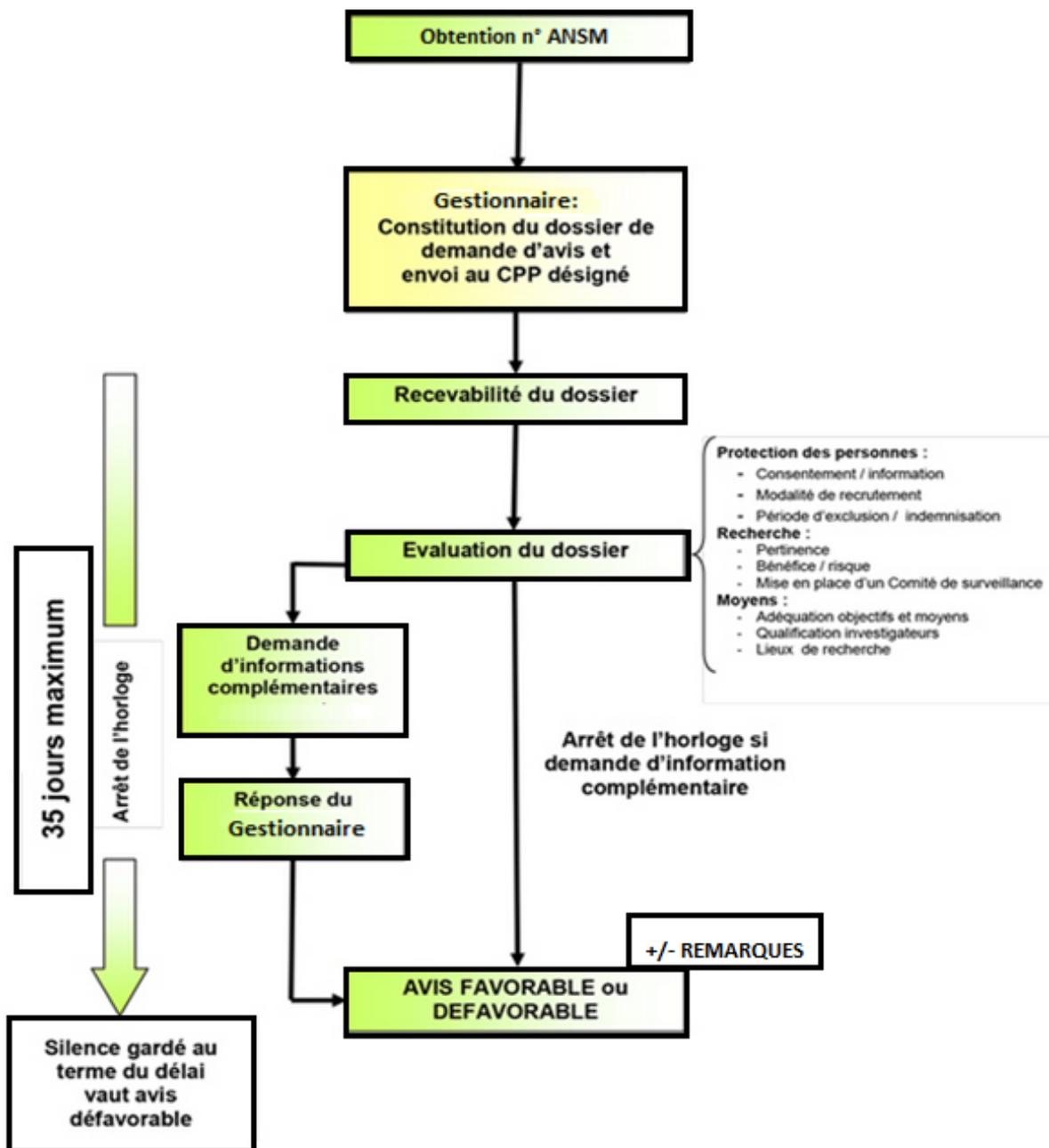


Figure 12: Récapitulatif de la procédure de soumission au CPP SOOM III

5 METHODOLOGIE

Pour réaliser notre analyse, nous nous sommes rendus régulièrement au CPP SOOM III afin de consulter les dossiers de recherche portant sur les soins courants. Un accord de confidentialité sur la non-divulgateion des données autres que descriptives et générales a été signé. Seules des analyses globales ont pu être effectuées.

Nous avons utilisé d'une part la liste des dossiers de demande d'avis au CPP répertoriant toutes les recherches soumises au CPP SOOM III (Annexe 9). Ce document interne contient :

- Le numéro de dossier : ce numéro est utilisé pour le classement, il contient l'année de demande d'avis et un numéro en fonction de l'ordre (ex : 2014/35)
- Le promoteur (dans notre cas le gestionnaire de la recherche) noté « 1 » pour les gestionnaires industriels et « 2 » pour les institutionnels
- Le nom de l'investigateur coordonnateur
- Le type de recherche « soins courants »
- La déclaration d'une collecte d'échantillons biologiques
- L'avis initial rendu par le CPP
- L'avis rendu par le CPP dans le cas d'une modification substantielle
- Le numéro EudraCT/ID RCB (numéro d'enregistrement de la recherche à l'ANSM)
- La date de début de la recherche
- La date de fin de la recherche
- Le rapport final
- Le numéro d'archivage

D'autre part, nous avons créé une « grille d'analyse des dossiers soumis au CPP en soins courants et des avis rendus » afin de répertorier toutes les informations à collecter dans les protocoles. La grille contient les items suivants :

- **Numéro de dossier interne utilisé par le CPP**
- **Avis du CPP** comprenant les avis rendus favorables, défavorables, les requalifications et les recherches hors du champ de la loi.

– **Gestion (« promotion »)**

Comme indiqué précédemment, la loi ne mentionne pas le terme de « promoteur », cependant, la loi précise que « *La demande auprès du comité est faite par la personne physique ou morale qui prend l'initiative de cette recherche, en assure la gestion et vérifie que son financement est prévu* » (Art. L. 1121-1-2° CSP). Il s'agit de la définition du promoteur d'une RBM. Le responsable de la recherche est appelé le gestionnaire mais son rôle est équivalent à celui du promoteur dans le cadre de la RBM. Nous avons identifié 2 catégories de gestionnaire selon l'arrêté : Les établissements privés que nous pouvons qualifier d'industriels (exemple : société privée) et les établissements publics dits institutionnels (exemple : association de patients, hôpitaux, instituts de santé publics)

– **Nature du soin courant**

Nous nous sommes basés sur la définition des recherches en soins courants présente dans l'Art. L. 1121-1-2° du CSP pour identifier 4 types de soins courants : Actes et combinaisons d'actes, Stratégies de prévention, Stratégies diagnostiques, Stratégies de traitement. Nous avons ajouté une catégorie « Autre » pour les recherches ne rentrant pas dans l'une de ces 4 catégories.

– **Consentement**

Nous avons identifié deux catégories de recueil du consentement : le recueil du consentement écrit et oral (ou absence d'opposition)

– **Méthodologie**

Selon la réglementation, la recherche en soin courant peut faire l'objet de modalités particulières de surveillance, prévues dans l'arrêté (Art. 3-II-2°) : « c- Conception et déroulement de la recherche : description de la méthodologie de la recherche y compris, le cas échéant, du tirage au sort et des méthodes de mise en insu ».

La randomisation (tirage au sort) est un procédé selon lequel l'attribution d'un traitement à une personne se prêtant à la recherche est réalisée de façon aléatoire, en vue de réduire les biais dans la réalisation de la recherche.

La procédure de mise en insu consiste à ce qu'une ou plusieurs parties intervenant dans la recherche ne sont pas informées du bras de traitement attribués aux personnes qui se prêtent à la recherche. Dans une procédure en simple insu, la personne qui se prête à la recherche n'est généralement pas informée de l'identité

du traitement qui lui est attribué. Dans une procédure en double insu, ni la personne qui se prête à la recherche, ni l'investigateur, ni le moniteur, ni même parfois la personne qui analyse les données ne sont informés de l'identité des traitements attribués.

Notre grille permet d'analyser ces 2 critères : La randomisation : Randomisé/non randomisé ; L'insu : En insu/en ouvert

Nous avons également pris en compte l'aspect monocentrique ou multicentrique des études afin d'évaluer l'étendue de ces recherches.

– **Circuit de vigilance**

Nous nous sommes intéressés à la présence (ou non) d'un circuit de vigilance spécifique à la recherche hors circuit de matériovigilance.

Grille d'analyse des dossiers soumis au CPP en soins courants et des avis rendus

Référence CPP:

Avis du CPP

- Favorable Défavorable Requalification Hors champ

Gestion (« promotion »)

- Industrielle Institutionnelle

Nature du soin courant

- Actes/combinaisons d'actes Stratégies de prévention Stratégies diagnostiques
 Stratégies de traitement Autre

Consentement

- Ecrit Oral/absence d'opposition

Méthodologie*

- Randomisé Non randomisé En insu En ouvert
 Monocentrique Multicentrique

Circuit de vigilance

- Oui Non

*plusieurs réponses possibles

Figure 13: Grille d'analyse des dossiers soumis au CPP en soins courants et des avis rendus

Notre attention s'est portée dans un premier temps sur l'aspect réglementaire, notamment les demandes d'avis aux CPP :

- Le nombre total de demandes d'avis sur des recherches en soins courants soumis au CPP.
- Le nombre d'avis favorables rendus.
- Le nombre d'avis défavorables rendus et les motifs de ces avis.
- Le nombre d'avis de requalification et les motifs de ces avis.
- Le nombre de demandes de compléments d'informations et les motifs de ces demandes
- Le nombre de dossiers abandonnés

Et dans un second temps sur l'aspect méthodologique avec le contenu des dossiers :

- La nature du gestionnaire
- La nature du soin courant à évaluer dans la recherche
- Le recueil du consentement des participants
- La méthodologie utilisée
- La vigilance dans la recherche

Nous avons pour cela utilisé notre grille d'analyse.

Certains des dossiers avec avis défavorable, demande de complément d'informations, requalification ou encore ayant obtenu un avis favorable ayant été archivés, ces dossiers ne pouvaient pas être consultés (non disponibles). Nous avons donc été dans l'impossibilité de consulter la totalité des dossiers.

6 ANALYSES STATISTIQUES

Les variables quantitatives sont décrites en termes d'effectifs et de pourcentages. Les comparaisons se font par un test de Fisher exact car les effectifs théoriques sont inférieurs à 5, sous l'hypothèse d'indépendance.

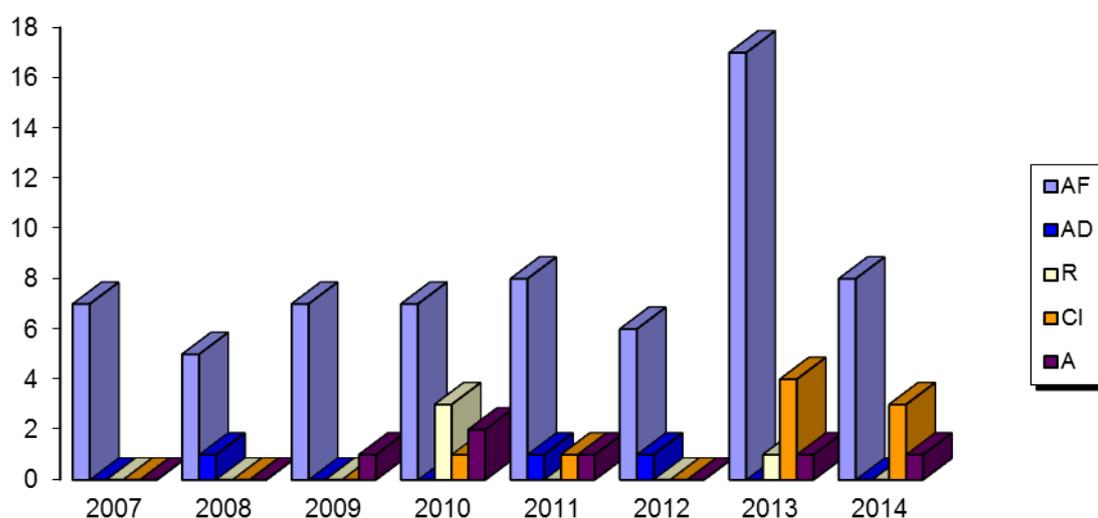
Les analyses ont été réalisées avec le logiciel SAS®.

7 RÉSULTATS

Le récapitulatif des résultats est disponible en Annexe 10.

7.1 Demandes d'avis au CPP SOOM III

Le CPP SOOM III a reçu, de l'année 2007 à l'année 2014, 87 projets de recherche portant sur des soins courants :



Graphique 1: Avis rendus par le CPP SOOM III de 2007 à 2014

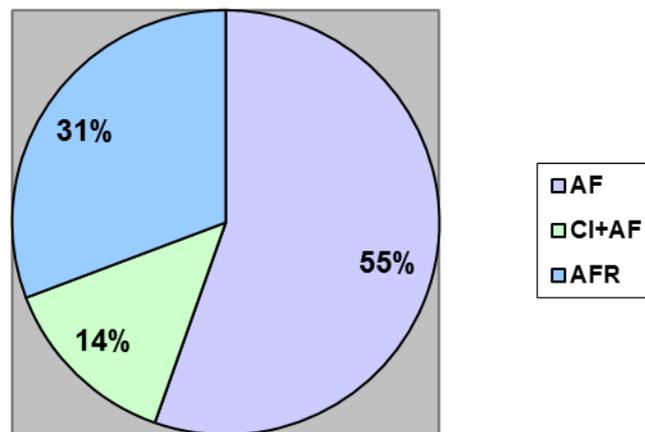
AF : avis favorable ; AD : avis défavorable ; R : requalification ; CI : complément d'informations ; A : abandon

Selon le graphique 1, le nombre de soumissions au CPP de recherches en soins courants est en augmentation depuis 2007. De l'année 2007 à l'année 2014, la proportion d'avis favorables est toujours la plus importante comparée aux autres avis.

Parmi ces 87 projets :

- 65 projets ont obtenu un avis favorable :
- 4 ont fait l'objet d'une requalification.
- 3 ont obtenu un avis défavorable
- 9 projets ont fait l'objet d'une demande de complément d'informations
- 6 projets ont été abandonnés

Les avis favorables



Graphique 2: Avis favorables rendus de 2007 à 2014

AF : avis favorable ; CI + AF : avis favorable après demande de complément d'informations ; AFR : avis favorable avec remarques

65 dossiers ont obtenu un avis favorable sur les 87 dossiers étudiés soit environ 75%.

Parmi ces 65 dossiers, 36 dossiers ont obtenu un avis favorable d'emblée soit plus de la moitié (55%), 20 dossiers ont obtenu un avis favorable avec remarques du CPP (31%) et 9 des dossiers ont fait l'objet d'une demande de complément d'informations avant d'obtenir un avis favorable (14%).

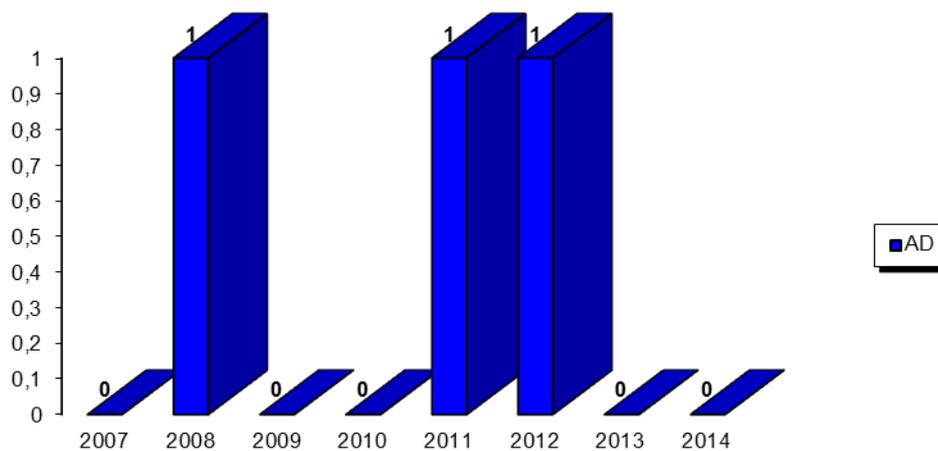
Les remarques émises le plus souvent par le CPP concernent essentiellement le contenu de la note d'information destinée aux participants (définitions, vocabulaire utilisé) et la déclaration à la CNIL. Dans les autres cas, plus particuliers, il s'agit de remarques concernant la gestion de la recherche (rôle d'une association de patients, l'implication d'une société privée qui prête un matériel), la précision des définitions dans le protocole, la pertinence de certains critères d'inclusion et de non inclusion, le calendrier des participants et les CVs qui n'ont pas été transmis au CPP.

Il est à noter que le gestionnaire tient toujours compte des remarques du CPP et effectue des corrections par un amendement afin d'obtenir un avis favorable sans remarque.

Les demandes de complément d'informations le plus souvent émises par le CPP concernent la gestion de la recherche (le gestionnaire n'est pas clairement identifié), les aspects méthodologiques (justification de la taille de l'étude, justification de la méthodologie utilisée, pertinence de l'objectif), la note d'information inadaptée dont le contenu et le vocabulaire sont peu clairs, la synthèse des données décrites qui est insuffisante pour démontrer le caractère courant de la recherche et la déclaration à la CNIL.

Dans des cas plus particuliers, les demandes de compléments d'informations concernent le titre de la recherche, un protocole incomplet (pas de chapitre sur les modalités d'analyses), un dossier incomplet (annexes non transmises au CPP).

Les avis défavorables



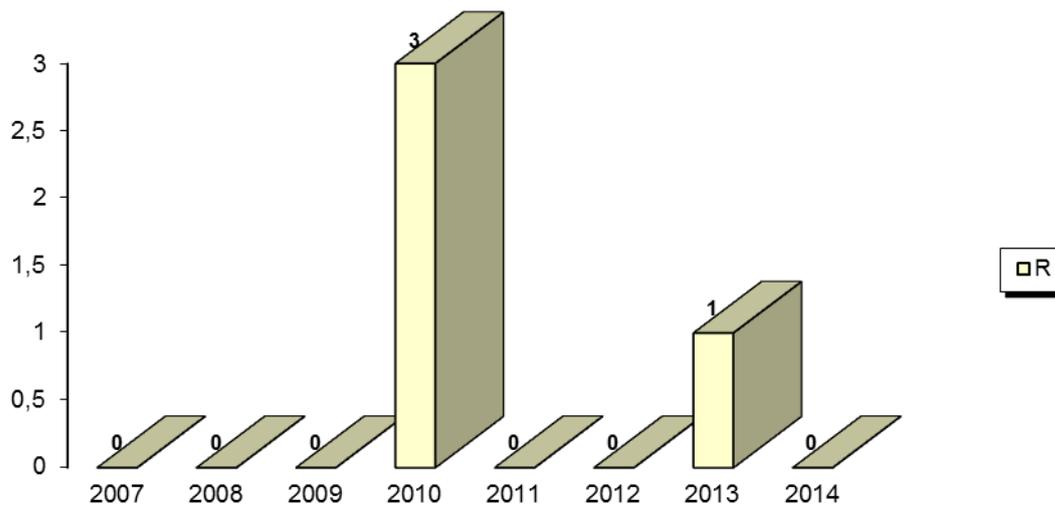
Graphique 3: Avis défavorables rendus de 2007 à 2014

3 dossiers ont obtenu un avis défavorable sur les 87 dossiers étudiés soit environ 3%.

2 dossiers sur les 3 ont pu être consultés, le dernier étant archivé. Le motif de ces avis défavorables est le même : le caractère courant du soin à évaluer dans la recherche n'a pas pu être démontré (la méthode faisant l'objet de la recherche est innovant).

Les 2 dossiers ont été resoumis au CPP avec des modifications majeures du protocole (modification du design de l'étude, révision complète de la démonstration du caractère courant du soin à évaluer dans cette recherche).

La requalification

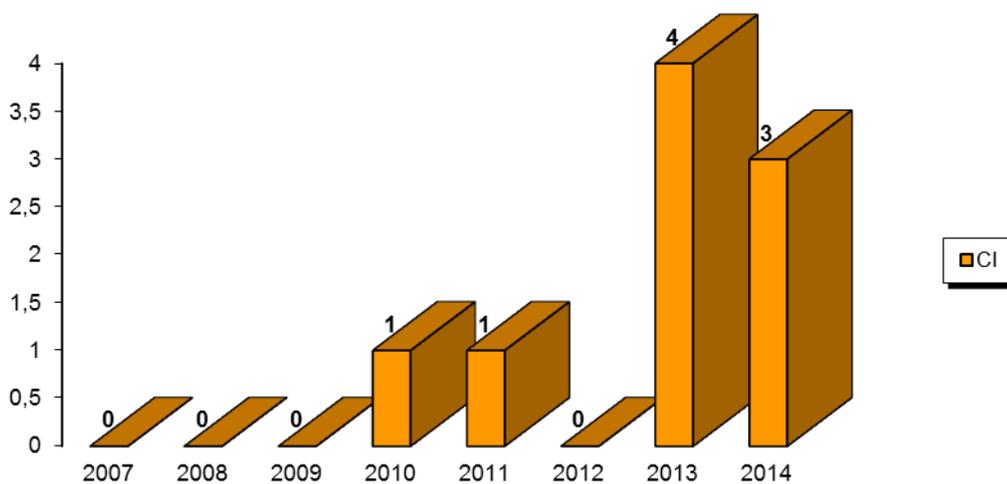


Graphique 4: Avis de requalification rendus de 2007 à 2014

4 dossiers ont fait l'objet d'une requalification sur les 87 dossiers étudiés soit environ 5%.

Le motif justifiant les avis de requalification relève principalement de critères scientifiques, les protocoles présentés concernent des RBM.

Les demandes de complément d'informations



Graphique 5: Demandes de complément d'informations de 2007 à 2014

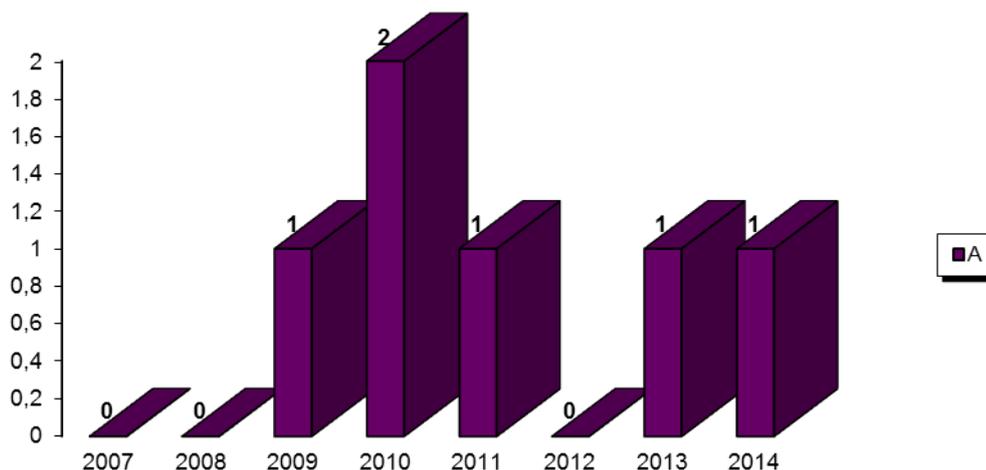
9 dossiers ont fait l'objet d'une demande de complément d'informations sur les 87 dossiers étudiés soit environ 10%.

Comme indiqué précédemment, les demandes de complément d'informations les plus souvent émises par le CPP concernent la gestion de la recherche, les aspects

méthodologiques, la synthèse des données décrites qui est insuffisante pour démontrer le caractère courant de la recherche et la déclaration à la CNIL, mais surtout le contenu de la note d'information.

Le CPP a été interrogé sur l'aspect « demande d'informations » et notamment sur la relance de ces dossiers. Il apparaît que ce cas de figure relève d'un « vide juridique ». En effet, le CPP n'ayant pas émis d'avis, le délai est suspendu jusqu'à réponse du gestionnaire de la recherche. La loi ne précise pas de délai pour répondre à une demande de complément d'informations. Les dossiers concernés sont rarement relancés. Si le gestionnaire ne répond pas, le dossier reste en attente et peut être archivé avec l'accord du président du CPP après un délai raisonnable mais ce cas de figure demeure très rare.

Les abandons

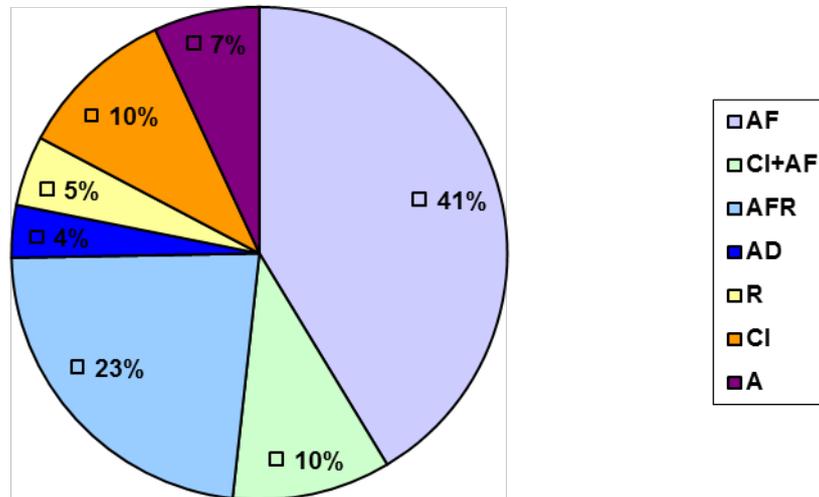


Graphique 6: Abandons de 2007 à 2014

6 dossiers ont été abandonnés sur les 87 dossiers étudiés soit environ 7%.

Parmi eux, 3 dossiers ont fait l'objet d'une demande de complément d'informations avant d'être abandonnés.

Récapitulatif



Graphique 7: Récapitulatif des avis rendus de 2007 à 2014

Les résultats montrent que 65 avis favorables ont été rendus sur les 87 demandes. Parmi ces avis, 33% ont fait l'objet de remarques ou de demande de complément d'informations concernant la note d'information destinée au participant : souvent traduite de l'anglais, vocabulaire utilisant un langage scientifique ou médical non compréhensible pour le participant.

La proportion d'avis défavorables est de 3% ce qui est relativement faible. Ces dossiers n'ont pas été abandonnés car 2/3 ont été resoumis au CPP ultérieurement.

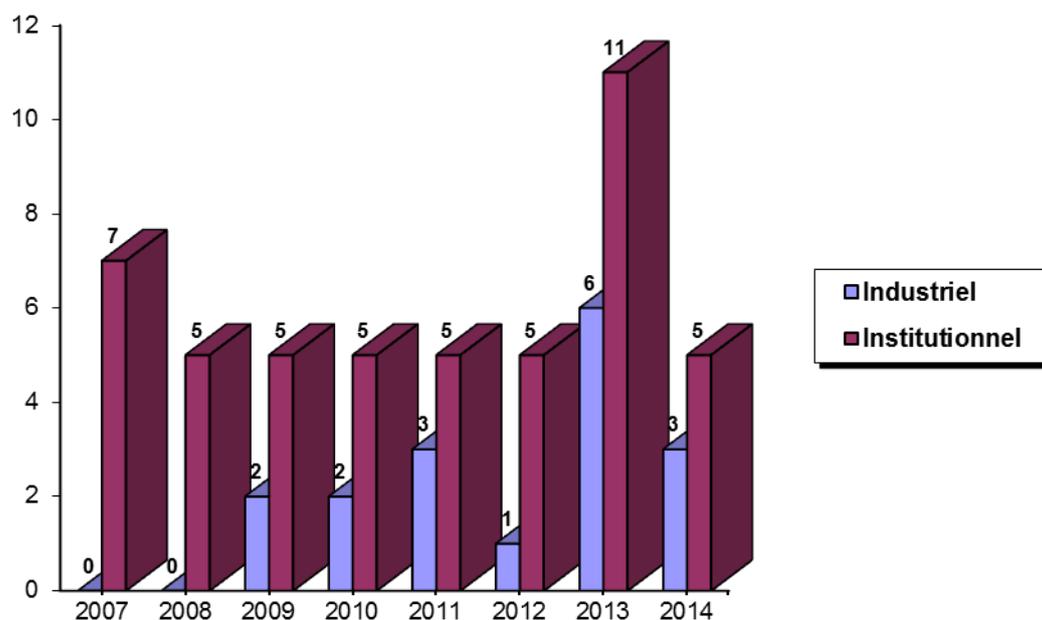
La proportion de dossiers faisant l'objet d'une demande de complément d'informations est de 10% ce qui n'est pas négligeable.

La proportion des dossiers abandonnés est de 7% et des dossiers requalifiés est de 5% ce qui est relativement faible.

7.2 Analyse des protocoles de recherche en soins courants ayant obtenu un avis favorable

Parmi les dossiers ayant obtenus un avis favorable, 7 dossiers n'ont pas pu être consultés car ils étaient déjà archivés. Ainsi, ces dossiers ne seront pas pris en compte dans notre analyse. 58 dossiers ont donc été consultés (lecture du dossier) et ont été utilisés pour les analyses détaillées. La seule donnée à avoir été analysée sur les 65 dossiers ayant reçu un avis favorable est la variable « gestionnaire » car cette donnée était disponible dans les dossiers informatisés du CPP SOOM III.

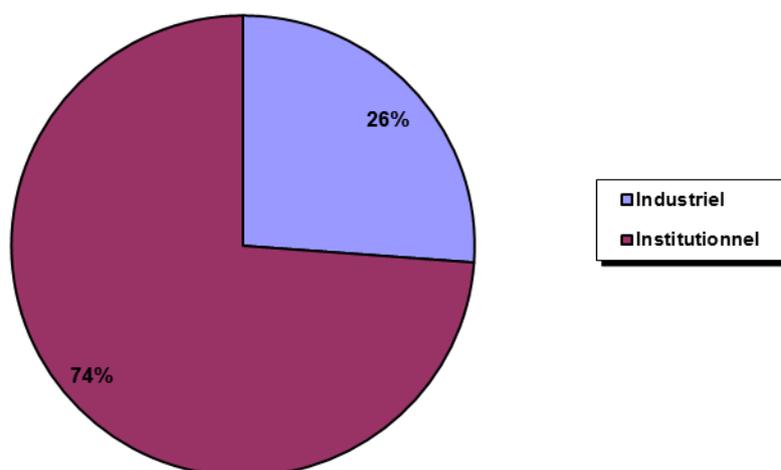
Le gestionnaire (« promoteur »)



Graphique 8: Gestionnaire de la recherche de 2007 à 2014

Selon le graphique, le nombre de gestionnaires industriels est en nette augmentation allant de 0 en 2007 à 6 en 2013 puis 3 en 2014.

La grande majorité des gestionnaires sont institutionnels.



Graphique 9: Répartition en fonction de la nature du gestionnaire de la recherche de 2007 à 2014

Sur les 65 dossiers ayant obtenus un avis favorable, 48 dossiers ont un gestionnaire institutionnel soit 74%.

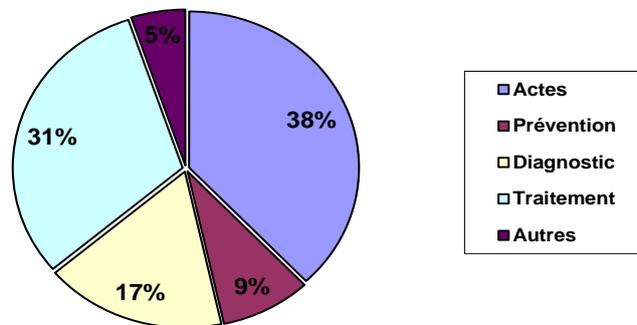
Les gestionnaires institutionnels sont principalement des structures hospitalières : CHU, centres hospitaliers, hôpital des Armées mais aussi des associations de patients, des médecins libéraux et des kinésithérapeutes.

17 dossiers ont un gestionnaire industriel soit 26%. Parmi ces 17 dossiers, 11 sont des entreprises spécialisées dans les DM.

Selon le test de Fisher exact, $p=0.5209$.

Le p étant supérieur à 0.05, le test n'est pas significatif, il n'y a pas de différence significative selon que le gestionnaire est industriel ou institutionnel.

La nature du soin courant à évaluer dans la recherche



Graphique 10: Répartition en fonction de la nature du soin courant de 2007 à 2014

Les recherches concernent principalement des stratégies de prises en charge : actes et combinaisons d'actes (38%) et des stratégies de traitement (31%).

Dans la majorité des cas, les stratégies de traitements sont des recherches sur des dispositifs médicaux (10 dossiers sur 18).

En revanche, peu de recherches portent sur des stratégies de prévention (9%) et des stratégies de diagnostics (17%).

La catégorie « autres » regroupent des recherches que nous n'avons pas pu classer (5%) selon la définition des recherches en soins courants présente dans l'Art. L 1121-1-2° du CSP : actes et combinaisons d'actes, stratégies de prévention, stratégies diagnostiques et stratégies de traitement

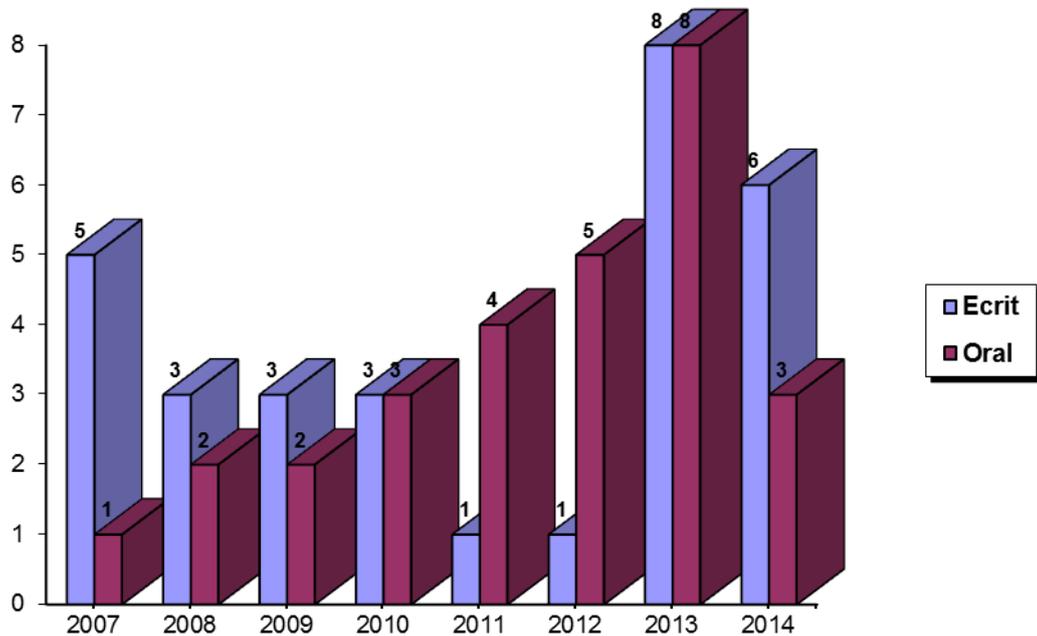
Exemple : les études pronostiques.

Par définition, l'objectif d'une étude pronostique est de prévoir la durée, le déroulement et l'issue d'une maladie chez un patient. Le pronostic suit l'étape du diagnostic. Ce type de recherche n'est pas clairement mentionné dans la réglementation.

Selon le test de Fisher exact, $p=0.13$.

Le p étant supérieur à 0.05, le test n'est pas significatif, il n'y a pas de différence significative entre les natures des soins évalués dans la recherche.

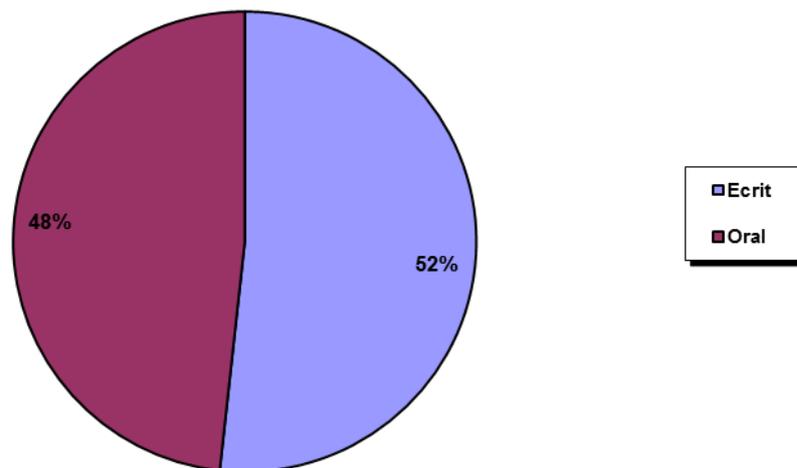
Le recueil du consentement des participants



Graphique 11: Modalités de recueil du consentement de 2007 à 2014

Jusqu'à l'année 2009, le consentement écrit est privilégié.

A partir de 2010, la répartition entre le recueil du consentement écrit avec signature du participant et du médecin investigateur et l'absence d'opposition ou consentement oral change en faveur du consentement oral.



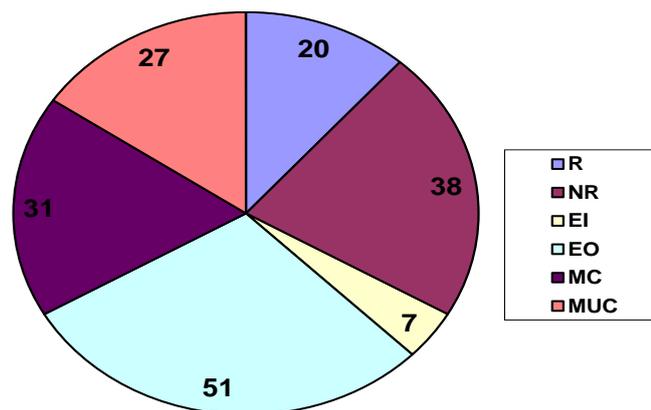
Graphique 12: Répartition en fonction des modalités de recueil du consentement de 2007 à 2014

Les deux modalités de recueil restent néanmoins très proches.

Selon le test de Fisher exact, $p=0.32$.

Le p étant supérieur à 0.05, le test n'est pas significatif, il n'y a pas de différence significative entre les modalités de recueil du consentement.

La méthodologie utilisée



Graphique 13: Répartition en fonction de la méthodologie utilisée de 2007 à 2014

R : randomisée ; NR : non randomisée ; EI : en insu ; EO : en ouvert ; MC : monocentrique ; MUC : multicentrique

Nous observons que 20 recherches sur 58 soit 34 % des recherches sont randomisées.

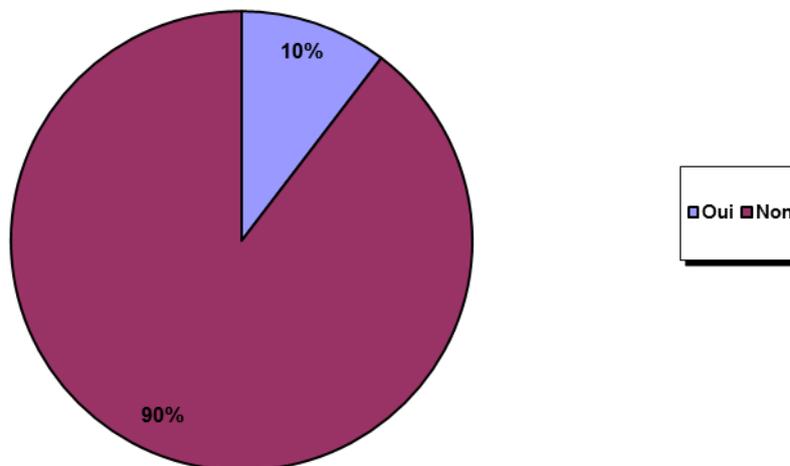
En revanche seulement 7 recherches sont proposées en insu contre 51 recherches en ouvert soit 12%.

Enfin, les recherches soumises sont aussi bien monocentriques que multicentriques.

Selon le test de Fisher exact, $p=0.4539$.

Le p étant supérieur à 0.05, le test n'est pas significatif, il n'y a pas de différence significative entre les différents éléments de la méthodologie utilisée.

La vigilance des soins courants



Graphique 14: Répartition en fonction de la mise en place d'un système de vigilance spécifique de 2007 à 2014

10% des recherches soumises au CPP SOOM III ont prévu la mise en place d'un système de vigilance spécifique à la recherche soit 52 sur les 58 répertoriées.

5 recherches sur 6 concernent des recherches portant sur des DM.

En résumé, les dossiers validés par le CPP SOOM III dès la première soumission:

- **34% des études sont randomisées**
- **12% sont en insu**
- **74% ont un gestionnaire public**
- **52% utilisent le consentement écrit**
- **10% ont mis en place un système de vigilance spécifique à la recherche**

8 DISCUSSION

En premier lieu, nous avons noté que les demandes d'avis pour les recherches en soins courants correspondent à 10% des demandes soumises au CPP SOOM III entre 2007 et 2014 et représentent 87 dossiers sur un total de 852.

Les demandes d'avis pour les RSC sont donc peu fréquentes mais nous avons observé que les demandes d'avis pour cette catégorie de recherches augmentent d'année en année. En effet 7 dossiers ont été déposés en 2007 versus 23 pour l'année 2013, et 12 pour l'année 2014.

Cependant, il semble que beaucoup de recherches en RBM pourraient être soumise en RSC et ne le sont pas probablement par peur ou bien par habitude des promoteurs.

En deuxième lieu, parmi les 87 demandes d'avis en RSC, 65 ont reçu un avis favorable avec ou sans remarque lors de la première soumission ou suite à une demande de complément d'informations soit 75 % des RSC. Ce résultat rejoint les RBM pour lesquelles il y a peu d'avis défavorables. Cela est probablement dû au fait que le gestionnaire de la recherche peut être auditionné par le CPP si le protocole n'est pas clair afin qu'il puisse expliquer sa démarche et apporter des modifications le cas échéant. Si lors d'une séance, les avis des membres du CPP sont discordants, le CPP peut faire appel à un expert extérieur mais cela est relativement rare.

Il est à noter que 10% des demandes de complément d'informations n'ont pas eu de réponse ni du gestionnaire ni de l'investigateur principal. Les demandes d'avis sont donc en attente et à ce jour le CPP SOOM III n'a pas fixé de date limite de réponse. Les dossiers concernés sont rarement archivés avant un retour ou un retrait de dossier par le gestionnaire. Les principaux motifs d'archivage des dossiers sont : un avis défavorable ou la fin de la recherche. Les motifs d'archivage précoce sont : un arrêt anticipé ou un avis favorable caduque car aucun participant n'a pu être inclus mais cela est relativement rare.

La majorité des demandes ont un gestionnaire institutionnel (74%). Ce résultat est concordant avec les attentes. En effet, la mise en place d'une procédure spécifique allégée pour la soumission des recherches en soins courants était une demande du corps médical qui considérait que les démarches réglementaires étaient trop lourdes pour des recherches qui ne concernent pas les médicaments. L'évaluation du soin est une spécificité du soignant (médical et para-médical).

Les recherches avec gestionnaire industriel concernent principalement les DM. Ce type de recherche est utilisé par les industriels comme un système de validation supplémentaire de leur DM. En effet, le marquage « CE » est obligatoire avant la mise sur le marché mais n'est pas suffisant. Les RSC permettent d'évaluer le produit dans des conditions « courantes » d'utilisation. Le nombre de recherches avec un gestionnaire industriel augmente d'année en année et les industriels semblent s'y intéresser de plus en plus. Cela est probablement dû au fait que le processus de validation des DM a changé. Le marquage « CE » ne semble plus suffisant aux yeux des industriels dans un contexte où la sécurité du participant est placée au centre de toutes les préoccupations.

Les recherches concernent principalement des stratégies de prise en charge, notamment l'évaluation d'actes et combinaisons d'actes (34%). Dans la majorité des cas, l'objectif de ces recherches visent à améliorer le confort du patient.

31% des recherches visent à évaluer des stratégies de traitements et comme indiqué précédemment cela concerne principalement les recherches sur des DM.

Les autres recherches (stratégies de prévention, stratégies diagnostiques) représentent une faible part.

De façon inattendue, la moitié des recherches soumises (et acceptées) demandent la signature d'un consentement écrit du participant alors qu'une des mesures phares de cette catégorie de recherche est d'alléger la procédure en ayant la possibilité de recourir au consentement oral ou bien à l'absence d'opposition de participation. Le recueil du consentement écrit semble nécessaire lorsqu'il y a une intervention directe sur le participant (questionnaire à compléter, enquête, prélèvement, etc...), risque plus important non lié à la recherche elle-même mais à l'utilisation d'un DM par exemple.

Nous pouvons nous interroger sur cette pratique. Est-elle due à la peur des gestionnaires de ne pas être couverts suffisamment ? Est-ce que cela vient du fait que les gestionnaires et investigateurs principaux habitués à travailler sur des RBM ne sont pas habitués à l'usage du consentement oral et/ou du recueil de la non-opposition de participation ?

Nous avons constaté que les demandes de complément d'informations et les avis favorables avec remarques concernent très souvent les notes d'informations et formulaires de consentement et les notes d'informations qui ne sont pas adaptés à la RSC car calqués sur les modèles utilisés en RBM. Cependant, bien que « oral », la mention de participation à la RSC est systématiquement notée dans le dossier médical du participant. Ceci a été rappelé dans tous les protocoles ayant reçu un avis favorable du CPP.

Les modalités de recueil du consentement ne semblent pas évoluer avec la loi Jardé qui prévoit un consentement exprès du participant (écrit ou oral et toujours documenté). Le Professeur Jardé a été interrogé à ce sujet et notamment sur le fait de s'assurer que la recherche a bien été comprise par le participant (mise en place d'un questionnaire si le consentement est oral par exemple) mais le Professeur Jardé considère que le consentement oral peut être utilisé dans le cadre de la loi. Il a néanmoins précisé que « *Le consentement vise à protéger la liberté de choix* ». C'est une réflexion à approfondir car une mention dans le dossier médical ne permet pas d'affirmer avec certitude que le participant a donné son accord. Bien évidemment, le consentement ne peut pas être considéré comme le seul élément garant de la sécurité mais il est le seul à montrer que la personne est d'accord pour participer. Le médecin, dans le cas d'un recueil du consentement oral, se porte donc garant de l'information et du consentement du participant.

34 % des recherches sont randomisées (font l'objet d'un tirage au sort). En revanche, très peu de recherches en soins courants sont proposées en insu (12%) et les recherches soumises sont aussi bien mono que multicentriques.

Ces résultats peuvent s'expliquer par le fait que l'insu est un mode difficile à mettre en place notamment dans le cadre de l'évaluation de la prise en charge. Nous avons été surpris de constater que 6 recherches sur les 7 en insu sont des recherches avec un gestionnaire institutionnel. Les recherches en insu concernent l'utilisation d'un outil diagnostique et/ou la comparaison dans l'utilisation de cathéters. Il s'agit de recherches en simple insu pour lesquelles l'investigateur/le personnel soignant est informé de l'identité du bras de

« traitement » mais la personne qui se prête à la recherche n'est pas informée. Le double insu semble possible uniquement pour les outils diagnostiques. Il faut noter l'effort des gestionnaires industriels et institutionnels d'avoir une méthodologie de qualité : puissance, calcul de la taille de l'échantillon, randomisation, mise en insu, ...

10 % des recherches ayant reçu un avis favorable ont mis en place un système de vigilance spécifique alors que selon le CSP, les risques et contraintes sont négligeables dans ce type de recherche. Dans ce cas, pourquoi classer ces recherches en soins courants plutôt qu'en RBM si les risques et contraintes sont négligeables ? Et pourquoi mettre en place des circuits compliqués de surveillance ? L'avis d'un CPP demeure nécessaire pour évaluer ce risque, même faible pour le participant, et vérifier la faisabilité de la recherche.

En pratique, même en l'absence de système de vigilance spécifique, chaque événement est déclaré et des comités de surveillance sont constitués dans les recherches de soins courants. Par exemple : déclaration des événements à la matériovigilances (Art. R. 5212-1 CSP) ou pharmacovigilance de l'hôpital.

Les CPP sont-ils des comités d'experts scientifiques, chargés de vérifier la pertinence d'une recherche, ou s'agit-il aussi d'instances, les seules reconnues en France, susceptibles de se prononcer sur les questions d'éthique et la protection des personnes qui se prêtent à la recherche ?

La préoccupation principale du CPP est la protection des participants dans la recherche et il doit s'assurer que les modalités de la recherche seront bien comprises que ce soit pour une RSC que pour une RBM.

Le CPP va évaluer le niveau de risque encouru par la personne et va vérifier le caractère courant du soin. Mais, comment démontrer au CPP que la recherche envisagée est de pratique courante ? Le décret précise (Art. R. 1121-3 CSP) que « *Les recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 sont entendues comme les recherches dont l'objectif est d'évaluer des actes, combinaisons d'actes ou stratégies médicales de prévention, de diagnostic ou de traitement qui sont de pratique courante, c'est-à-dire faisant l'objet d'un consensus professionnel, dans le respect de leurs indications.* » Le consensus pourra être démontré par la fourniture dans le dossier de soumission d'articles scientifiques, de conférences d'experts ou de référentiels. Lorsqu'il n'existe pas de consensus, les demandeurs auront à démontrer que la méthode soumise est courante et admise, par exemple au moyen d'enquêtes de

pratique. Le CPP a aussi un rôle « conseil » car il se rend disponible pour répondre aux questions des gestionnaires. Les activités du CPP seront amenées à se diversifier notamment si les décrets d'application de la loi Jardé paraissent concernant les recherches non interventionnelles. En effet, pour ces recherches, un avis du CPP sera obligatoire.

A ce jour, la loi Jardé ne peut pas être appliquée car les décrets d'application n'ont pas encore été publiés. Interrogé sur la parution des décrets d'application, le Professeur Jardé a indiqué que « *les décrets sont prêts* » mais que la sortie de la réglementation européenne a été une surprise qui freine la parution. Il a également indiqué que le règlement européen est « *complètement complémentaire à la loi française* ».

Le nouveau règlement européen s'applique uniquement aux médicaments et non pas aux RSC donc cette réglementation aura un impact au niveau des missions des autorités compétentes mais ne modifiera en rien les textes sur les RSC.

La frontière entre RSC concernant une stratégie de prise en charge et recherches en soins infirmiers est ténue. En effet, les recherches en soins infirmiers visent également à améliorer la prise en charge des patients. Il existe actuellement en France un programme hospitalier de recherche infirmier. Ce programme vient en complément des programmes hospitaliers de recherches cliniques. Le but de ce programme est de fournir aux équipes hospitalières et aux décideurs des connaissances contribuant à l'amélioration des soins infirmiers dans les établissements de santé et permettant également d'appréhender l'impact des changements. Son objectif est d'impulser le développement d'un potentiel de recherche en France dans le domaine des soins infirmiers à l'image de ce qui s'est développé dans certains pays, sans toutefois que ces modèles soient considérés comme exclusifs d'autres approches.

Le champ de la recherche hospitalière infirmière doit s'attacher à tous les aspects de la recherche dans ce domaine, incluant notamment la qualité et la sécurité des activités de soins, l'organisation et la gestion des services, l'évaluation des organisations, l'impact des politiques de santé et des outils de régulation et de formation sur la qualité et l'efficacité des pratiques et des organisations des soins infirmiers. Le programme de recherche hospitalière infirmière couvre également la recherche relative à l'évaluation des interventions visant à l'amélioration des pratiques professionnelles infirmières et des comportements dans les établissements de santé et notamment l'élaboration et la validation de nouveaux référentiels infirmiers. La recherche infirmière est en cours de

développement cependant les recherches en soins infirmiers et tous projets paramédicaux sont exclus du champ de compétence des CPP.

La pharmacie d'officine pourrait également s'intéresser au RSC dans le cadre de l'amélioration de la prise en charge des patients à la pharmacie. Certaines recherches soumises au CPP SOOM III concernent les kinésithérapeutes, malheureusement aucun pharmacien n'a encore fait cette démarche auprès du CPP SOOM III.

A l'avenir, cette catégorie de recherches pourrait-elle être amenée à évoluer vers des recherches post-AMM ? En effet, les recherches post-AMM de phase IV concernent les médicaments dans des conditions habituelles d'utilisation. La RSC sur les DM concerne les DM disposant d'un marquage CE pouvant être assimilé à une autorisation de mise sur le marché et utilisés dans le cadre de la recherche selon la pratique courante. Les médicaments sont très clairement exclus du champ. Les objectifs des RBM de phase IV et des RSC sont très différents. Ces essais ont pour objectifs de repérer d'éventuels effets indésirables rares non détectés durant les phases précédentes (pharmacovigilance), préciser les conditions d'utilisation pour certains groupes de patients à risques, analyser les interactions médicamenteuses et favoriser la mise au point de nouvelles formes galéniques ainsi que des extensions d'indications thérapeutiques. Par ailleurs, la loi Jardé précise que l'avis favorable du CPP est obligatoire pour les recherches à risques minimes sauf concernant les recherches sur les dispositifs médicaux pour lesquelles un avis de l'ANSM est requis.

Les résultats de notre étude ne sont pas significatifs. En effet, notre analyse a porté sur les dossiers soumis à un seul CPP alors que la France en compte 40. De plus, ce CPP a la particularité d'étudier les recherches des départements du Sud-Ouest (métropole) et des DOM-TOM (Ile de la Réunion, Mayotte, Martinique, Guadeloupe et Guyane) où de nombreuses recherches sont financées localement et sont le plus souvent monocentriques. Ces spécificités ne nous permettent pas d'extrapoler les résultats observés dans le CPP SOOM III à l'ensemble des CPP français. Il aurait été intéressant de faire cette analyse auprès de tous les CPP français et de les interroger sur la manière dont ils abordent les RSC.

Afin d'analyser de manière exhaustive les dossiers, une grille a été proposée. Malgré tout, certaines recherches ont été difficiles à classer. Les catégories de la recherche n'apparaissaient pas toujours clairement. Par exemple : évaluation d'acte médical ou pratique de soins, ... La définition de la Recherche en soins courants doit être mieux détaillée. Cette grille n'est pas validée mais a permis de répondre aux objectifs de ce projet.

CONCLUSION

Cette étude rétrospective a permis de mieux comprendre la recherche clinique en soins courants et les enjeux de cette catégorie de recherches.

Trois résultats constituent les points forts de cette expérience :

1) Les avis sont favorables :

Aujourd'hui, 9 ans après l'arrêté fixant la composition du dossier de demande d'avis CPP sur ces recherches, il y a une grande majorité d'avis favorables. Cela est révélateur de la compréhension des gestionnaires qui connaissent la réglementation et qui tiennent compte des remarques du CPP mais aussi de la grande expérience du CPP qui a su appréhender cette nouvelle catégorie de recherches malgré les difficultés de qualification qu'il pouvait rencontrer. Cela est également révélateur d'une volonté de vouloir promouvoir la recherche.

2) La sécurité du participant est au cœur des priorités :

La protection du participant est la préoccupation première du CPP et du gestionnaire. Bien que l'allègement de la procédure sur les RSC semble être une évolution positive notamment en matière de modalité de recueil du consentement, le consentement écrit est privilégié quel que soit le gestionnaire. De plus, le CPP porte une lecture très attentive de la note d'information destinée au participant afin de s'assurer de sa bonne compréhension. Enfin, des comités de surveillance et parfois même des circuits de vigilance spécifiques sont mis en place pour la sécurité des participants.

3) L'évolution de la réglementation est en marche :

Avec le nouveau règlement européen qui diversifie les missions du CPP et la loi Jardé qui fait disparaître la notion de « recherche portant sur les soins courants » au profit « des recherches à risques minimes ». La loi Jardé va incontestablement dans le sens d'une augmentation de la protection de la personne et de la place des CPP, lieux d'échanges privilégiés entre la société civile et les scientifiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Définition de la Recherche Clinique. Available from: <http://www.sante.gouv.fr/le-programme-hospitalier-de-recherche-clinique-phrc-qu-est-ce-que-c-est.html>.
2. AMM. Déclaration d'Helsinki 1964. Available from: http://fr.wikipedia.org/wiki/D%C3%A9claration_d'Helsinki.
3. ICH. Directives de la programme des produits thérapeutiques - Directive trpartite harmonisée de la CIH 1996. Available from: http://www.frqs.gouv.qc.ca/documents/10191/186009/Bonnes_pratiques_cliniques_consolidees_1997.pdf/0848bafb-8eab-4683-b8ca-e53063960702.
4. Composition de l'ICH 2015. Available from: <http://www.ich.org/home.html>.
5. Européen PeC. Directive 2001/20/CE 2001. Available from: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_fr.pdf.
6. Européen PeC. Règlement n°536/2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE 2014 (16 avril). Available from: <http://slideplayer.fr/slide/2644811>.
7. IFIS. Activités du PRAC 2014. Available from: www.ifis.asso.fr.
8. ANSM. Le règlement n°536/2014 2014. Available from: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Essais-cliniques-publication-d-un-nouveau-reglement-europeen-Point-d-Information>.
9. Loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés - Version consolidée au 06 septembre 2016 1978. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000886460&dateTexte=20160906>.
10. CNIL. Application de la Loi "Informatique et Libertés". Available from: <http://www.cil.cnrs.fr/CIL/spip.php?rubrique281>.
11. Loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé - NOR: AFSX1418355L. Journal Officiel. 2016;n°0022 du 27 janvier 2016 (texte n° 1).
12. LOI n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé - Version consolidée au 14 avril 2016 NOR: AFSX1418355L 2016.
13. LEEM. Enquête sur l'attractivité de la recherche clinique en France 2012. Available from: <http://www.leem.org/attractivite-de-france-pour-recherche-clinique-internationale-resultats-de-lenquete-2012>.
14. Clerget-Chossat N, Caillaud T, Elena PP. [Biomedical research in France: what has changed since 2004]. Journal francais d'ophtalmologie. 2008;31(1):80-6.
15. Lemaire F, Schortgen F, Chastre J, Fagon JY, Brochard L, Lacherade JC, et al. [New legislation about clinical research involving "usual care": reminder of recent problems]. Presse medicale (Paris, France : 1983). 2007;36(9 Pt 1):1167-73.
16. Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain - NOR: SANM0624752S 2006 [cited n°277 du 30 novembre 2006]. 18033 texte n°64]. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decision/2006/11/24/SANM0624752S/jo/texte>

17. articles L.1121-1 et R. 1121-1 du Code de Santé Publique 2006. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006685827&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20080129>.
18. Jardé L. Loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine Journal Officiel2012 [updated 05 mars 2012]. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025441587>.
19. JF L. Sécurité des patients et développement des recherches de la loi Bertrand à la loi Jardé. Médecine & Droit. 2012;2012(117):7.
20. Lemaire F MM. De la loi Huriet à la loi Jardé. Revue des Maladies Respiratoires. 2012;2013(30):2.
21. Rapport au Président de la République relatif à l'ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 relative aux recherches impliquant la personne humaine. JORF. 2016;n°0140 du 17 juin 2016 texte n° 18 (NOR: AFSP1608692P).
22. ANSM. Fonctions de l'ANSM. Available from: <http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/%28offset%29/0>.
23. ANSM. Gouvernance de l'ANSM. Available from: <http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Gouvernance/Gouvernance-de-l-ANSM/%28offset%29/0>.
24. ANSM. Description de l'agence comptable de l'ANSM. Available from: <http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Organisation/L-organisation-interne/%28offset%29/0>.
25. santé Cisl. Guide du représentant des usagers en comité de protection des personnes. Available from: http://www.leciss.org/sites/default/files/Guide_CPP-CISS-web.pdf.
26. CNIL. CNIL qui sommes nous? Available from: <http://www.cnil.fr/linstitution/qui-sommes-nous>.

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Table 1: Organisation de l'ICH	12
Table 2: Les nouvelles missions du CPP avec la loi Jardé.....	27
Table 3: Composition du Premier Collège.....	48
Table 4: Composition du deuxième Collège.....	48
Figure 1: Procédure de demande d'avis selon la directive 2001/20/CE.....	14
Figure 2: Portail et base de données européens	15
Figure 3: Procédure d'autorisation selon le règlement n°536/2014	16
Figure 4: Procédure d'AEC et délais d'instruction selon le règlement n°536/2014 (6)	17
Figure 5: Les activités du PRAC (7)	18
Figure 6: Typologie de la recherche et conditions d'autorisation selon la loi Huriet-Sérusclat	21
Figure 7: Typologie de la recherche et conditions d'autorisation selon la loi relative à la politique de santé publique	23
Figure 8: Typologie de la recherche et conditions d'autorisation selon la loi Jardé	26
Figure 9: Organigramme de l'ANSM (01/07/2016)	32
Figure 10: Les différentes inter-régions de la recherche clinique	36
Figure 11: Composition de la CNIL	37
Figure 12: Récapitulatif de la procédure de soumission au CPP SOOM III	51
Figure 13: Grille d'analyse des dossiers soumis au CPP en soins courants et des avis rendus	55
Graphique 1: Avis rendus par le CPP SOOM III de 2007 à 2014.....	57
Graphique 2: Avis favorables rendus de 2007 à 2014	58
Graphique 3: Avis défavorables rendus de 2007 à 2014	59
Graphique 4: Avis de requalification rendus de 2007 à 2014.....	60
Graphique 5: Demandes de complément d'informations de 2007 à 2014	60
Graphique 6: Abandons de 2007 à 2014.....	61
Graphique 7: Récapitulatif des avis rendus de 2007 à 2014.....	62
Graphique 8: Gestionnaire de la recherche de 2007 à 2014	63

Graphique 9: Répartition en fonction de la nature du gestionnaire de la recherche de 2007 à 2014.....	64
Graphique 10: Répartition en fonction de la nature du soin courant de 2007 à 2014	65
Graphique 11: Modalités de recueil du consentement de 2007 à 2014	66
Graphique 12: Répartition en fonction des modalités de recueil du consentement de 2007 à 2014.....	66
Graphique 13: Répartition en fonction de la méthodologie utilisée de 2007 à 2014	67
Graphique 14: Répartition en fonction de la mise en place d'un système de vigilance spécifique de 2007 à 2014	68
Tableau 1: Avis rendus par le CPP SOOM III de 2007 à 2014.....	102
Tableau 2: Gestionnaire de la recherche de 2007 à 2014	102
Tableau 3: Répartition en fonction de la nature du soin courant de 2007 à 2014.....	102
Tableau 4: Modalités de recueil du consentement de 2007 à 2014.....	103
Tableau 5: Répartition en fonction de la méthodologie utilisée de 2007 à 2014	103
Tableau 6: Répartition en fonction de la mise en place d'un système de vigilance spécifique de 2007 à 2014	103

ANNEXES

Annexe 1: Le Code de Nuremberg	82
Annexe 3: Extrait du compte rendu de la réunion de l'association des médecins des industries de santé du 17 septembre 2015	92
Annexe 4: Retranscription de l'entretien téléphonique réalisé avec le Professeur Olivier Jardé le 01 avril 2016	93
Annexe 5: Formulaire de déclaration simplifiée à la CNIL	94
Annexe 6: Exemples de consentements et non opposition.....	95
Annexe 7: Conduite à tenir pour l'obtention du numéro d'enregistrement ANSM	97
Annexe 8: Contenu du dossier de soumission au CPP	98
Annexe 9: Document interne répertoriant les dossiers soumis au CPP SOOM III.....	101
Annexe 10: Récapitulatifs des résultats bruts.....	102

Le Code de Nuremberg - 1947

Le *Code de Nuremberg* identifie le consentement éclairé comme préalable absolu à la conduite de recherche mettant en jeu des sujets humains.

1. Le consentement volontaire du sujet humain est absolument essentiel. Cela veut dire que la personne intéressée doit jouir de capacité légale totale pour consentir : qu'elle doit être laissée libre de décider, sans intervention de quelque élément de force de fraude, de contrainte, de supercherie, de duperie ou d'autres formes de contraintes ou de coercition. Il faut aussi qu'elle soit suffisamment renseignée, et connaisse toute la portée de l'expérience pratiquée sur elle, afin d'être capable de mesurer l'effet de sa décision. Avant que le sujet expérimental accepte, il faut donc le renseigner exactement sur la nature, la durée, et le but de l'expérience, ainsi que sur les méthodes et moyens employés, les dangers et les risques encourus; et les conséquences pour sa santé ou sa personne, qui peuvent résulter de sa participation à cette expérience.

L'obligation et la responsabilité d'apprécier les conditions dans lesquelles le sujet donne son consentement incombent à la personne qui prend l'initiative et la direction de ces expériences ou qui y travaille. Cette obligation et cette responsabilité s'attachent à cette personne, quine peut les transmettre à nulle autre sans être poursuivie.

2. L'expérience doit avoir des résultats pratiques pour le bien de la société impossibles à obtenir par d'autres moyens : elle ne doit pas être pratiquée au hasard et sans nécessité.
3. 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 de l'étude, de façon à justifier par les résultats attendus l'exécution de l'expérience.
4. L'expérience doit être pratiquée de façon à éviter toute souffrance et out dommage physique et mental, non nécessaires.
5. L'expérience ne doit pas être tentée lorsqu'il y a une raison a priori de croire qu'elle entraînera la mort ou l'invalidité du sujet, à l'exception des cas où les médecins qui font les recherches servent eux-mêmes de sujets à l'expérience.
6. Les risques encourus ne devront jamais excéder l'importance humanitaire du problème que doit résoudre l'expérience envisagée.
7. On doit faire en sorte d'écarter du sujet expérimental toute éventualité, si mince soit-elle, susceptible de provoquer des blessures, l'invalidité ou la mort.
8. Les expériences ne doivent être pratiquées que par des personnes 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.
9. Le sujet humain doit être libre, pendant l'expérience, de faire interrompre l'expérience, s'il estime avoir atteint le seuil de résistance, mentale ou physique, au-delà duquel il ne peut aller.
10. 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.

(Extrait du jugement du TMA, Nuremberg, 1947 (trad. française in F. Bayle, *Croix gammée contre caducée. Les expériences humaines en Allemagne pendant la Deuxième Guerre Mondiale*, Neustadt, Commission scientifique des crimes de guerre, 1950.)



Declaration d'Helsinki de L'AMM - Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains

Adoptée par la 18e Assemblée générale de l'AMM, Helsinki, Finlande, Juin 1964 et amendée par les :

29e Assemblée générale de l'AMM, Tokyo, Japon, Octobre 1975

35e Assemblée générale de l'AMM, Venise, Italie, Octobre 1983

41e Assemblée générale de l'AMM, Hong Kong, Septembre 1989

48e Assemblée générale de l'AMM, Somerset West, Afrique du Sud, Octobre 1996

52e Assemblée générale de l'AMM, Edimbourg, Ecosse, Octobre 2000

53e Assemblée générale de l'AMM, Washington DC, Etats Unis, Octobre 2002 (ajout d'une note de clarification)

55e Assemblée générale de l'AMM, Tokyo, Japon, Octobre 2004 (ajout d'une note de clarification)

59e Assemblée générale de l'AMM, Séoul, République de Corée, Octobre 2008

64e Assemblée générale de l'AMM, Fortaleza, Brésil, Octobre 2013

Préambule

1. L'Association Médicale Mondiale (AMM) a élaboré la Déclaration d'Helsinki comme un énoncé de principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains, y compris la recherche sur du matériel biologique humain et sur des données identifiables.

La Déclaration est conçue comme un tout indissociable. Chaque paragraphe doit être appliqué en tenant compte de tous les autres paragraphes pertinents.

2. Conformément au mandat de l'AMM, cette Déclaration s'adresse en priorité aux médecins. L'AMM invite cependant les autres personnes engagées dans la recherche médicale impliquant des êtres humains à adopter ces principes.

Principes généraux

3. La Déclaration de Genève de l'AMM engage les médecins en ces termes: «La

santé de mon patient prévaudra sur toutes les autres considérations » et le Code International d’Éthique Médicale déclare qu’un «médecin doit agir dans le meilleur intérêt du patient lorsqu’il le soigne».

4. Le devoir du médecin est de promouvoir et de sauvegarder la santé, le bien être et les droits des patients, y compris ceux des personnes impliquées dans la recherche médicale. Le médecin consacre son savoir et sa conscience à l’accomplissement de ce devoir.

5. Le progrès médical est basé sur la recherche qui, en fin de compte, doit impliquer des êtres humains.

6. L’objectif premier de la recherche médicale impliquant des êtres humains est de comprendre les causes, le développement et les effets des maladies et d’améliorer les interventions préventives, diagnostiques et thérapeutiques (méthodes, procédures et traitements). Même les meilleures interventions éprouvées doivent être évaluées en permanence par des recherches portant sur leur sécurité, leur efficacité, leur pertinence, leur accessibilité et leur qualité.

7. La recherche médicale est soumise à des normes éthiques qui promeuvent et assurent le respect de tous les êtres humains et qui protègent leur santé et leurs droits.

8. Si l’objectif premier de la recherche médicale est de générer de nouvelles connaissances, cet objectif ne doit jamais prévaloir sur les droits et les intérêts des personnes impliquées dans la recherche.

9. Il est du devoir des médecins engagés dans la recherche médicale de protéger la vie, la santé, la dignité, l’intégrité, le droit à l’auto-détermination, la vie privée et la confidentialité des informations des personnes impliquées dans la recherche. La responsabilité de protéger les personnes impliquées dans la recherche doit toujours incomber à un médecin ou à un autre professionnel de santé et jamais aux personnes impliquées dans la recherche même si celles-ci ont donné leur consentement.

10. Dans la recherche médicale impliquant des êtres humains, les médecins doivent tenir compte des normes et standards éthiques, légaux et réglementaires applicables dans leur propre pays ainsi que des normes et standards internationaux. Les protections garanties par la présente Déclaration aux personnes impliquées dans la recherche ne peuvent être restreintes ou exclues par aucune disposition éthique, légale ou réglementaire, nationale ou internationale.

11. La recherche médicale devrait être conduite de sorte qu'elle réduise au minimum les nuisances éventuelles à l'environnement.

12. La recherche médicale impliquant des êtres humains doit être conduite uniquement par des personnes ayant acquis une éducation, une formation et des qualifications appropriées en éthique et en science. La recherche impliquant des patients ou des volontaires en bonne santé nécessite la supervision d'un médecin ou d'un autre professionnel de santé qualifié et compétent.

13. Des possibilités appropriées de participer à la recherche médicale devraient être offertes aux groupes qui y sont sous-représentés.

14. Les médecins qui associent la recherche médicale à des soins médicaux devraient impliquer leurs patients dans une recherche uniquement dans la mesure où elle se justifie par sa valeur potentielle en matière de prévention, de diagnostic ou de traitement et si les médecins ont de bonnes raisons de penser que la participation à la recherche ne portera pas atteinte à la santé des patients concernés.

15. Une compensation et un traitement adéquats doivent être garantis pour les personnes qui auraient subi un préjudice en raison de leur participation à une recherche.

Risques, contraintes et avantages

16. Dans la pratique médicale et la recherche médicale, la plupart des interventions comprennent des risques et des inconvénients.

Une recherche médicale impliquant des êtres humains ne peut être conduite que si l'importance de l'objectif dépasse les risques et inconvénients pour les personnes impliquées.

17. Toute recherche médicale impliquant des êtres humains doit préalablement faire l'objet d'une évaluation soigneuse des risques et des inconvénients prévisibles pour les personnes et les groupes impliqués, par rapport aux bénéfices prévisibles pour eux et les autres personnes ou groupes affectés par la pathologie étudiée.

Toutes les mesures destinées à réduire les risques doivent être mises en œuvre. Les risques doivent être constamment surveillés, évalués et documentés par le chercheur.

18. Les médecins ne peuvent pas s'engager dans une recherche impliquant des

êtres humains sans avoir la certitude que les risques ont été correctement évalués et pourront être gérés de manière satisfaisante.

Lorsque les risques s'avèrent dépasser les bénéfices potentiels ou dès l'instant où des conclusions définitives ont été démontrées, les médecins doivent évaluer s'ils continuent, modifient ou cessent immédiatement une recherche.

Populations et personnes vulnérables

19. Certains groupes ou personnes faisant l'objet de recherches sont particulièrement vulnérables et peuvent avoir une plus forte probabilité d'être abusés ou de subir un préjudice additionnel.

Tous les groupes et personnes vulnérables devraient bénéficier d'une protection adaptée.

20. La recherche médicale impliquant un groupe vulnérable se justifie uniquement si elle répond aux besoins ou aux priorités sanitaires de ce groupe et qu'elle ne peut être effectuée sur un groupe non vulnérable. En outre, ce groupe devrait bénéficier des connaissances, des pratiques ou interventions qui en résultent.

Exigences scientifiques et protocoles de recherche

21. La recherche médicale impliquant des êtres humains doit se conformer aux principes scientifiques généralement acceptés, se baser sur une connaissance approfondie de la littérature scientifique, sur d'autres sources pertinentes d'informations et sur des expériences appropriées en laboratoire et, le cas échéant, sur les animaux. Le bien être des animaux utilisés dans la recherche doit être respecté

22. La conception et la conduite de toutes les recherches impliquant des êtres humains doivent être clairement décrites et justifiées dans un protocole de recherche.

Ce protocole devrait contenir une déclaration sur les enjeux éthiques en question et indiquer comment les principes de la présente Déclaration ont été pris en considération. Le protocole devrait inclure des informations concernant le financement, les promoteurs, les affiliations institutionnelles, les conflits d'intérêts potentiels, les incitations pour les personnes impliquées dans la recherche et des informations concernant les mesures prévues pour soigner et/ou dédommager celles ayant subi un préjudice en raison de leur participation à la recherche.

Dans les essais cliniques, le protocole doit également mentionner les dispositions appropriées prévues pour l'accès à l'intervention testée après l'essai clinique.

Comités d'éthique de la recherche

23. Le protocole de recherche doit être soumis au comité d'éthique de la recherche concerné pour évaluation, commentaires, conseils et approbation avant que la recherche ne commence. Ce comité doit être transparent dans son fonctionnement, doit être indépendant du chercheur, du promoteur et de toute autre influence indue et doit être dûment qualifié. Il doit prendre en considération les lois et réglementations du ou des pays où se déroule la recherche, ainsi que les normes et standards internationaux, mais ceux-ci ne doivent pas permettre de restreindre ou exclure l'une des protections garanties par la présente Déclaration aux personnes impliquées dans la recherche.

Le comité doit avoir un droit de suivi sur les recherches en cours. Le chercheur doit fournir au comité des informations sur le suivi, notamment concernant tout événement indésirable grave. Aucune modification ne peut être apportée au protocole sans évaluation et approbation par le comité. A la fin de la recherche, les chercheurs doivent soumettre au comité un rapport final contenant un résumé des découvertes et des conclusions de celle-ci.

Vie privée et confidentialité

24. Toutes les précautions doivent être prises pour protéger la vie privée et la confidentialité des informations personnelles concernant les personnes impliquées dans la recherche.

Consentement éclairé

25. La participation de personnes capables de donner un consentement éclairé à une recherche médicale doit être un acte volontaire. Bien qu'il puisse être opportun de consulter les membres de la famille ou les responsables de la communauté, aucune personne capable de donner un consentement éclairé ne peut être impliquée dans une recherche sans avoir donné son consentement libre et éclairé.

26. Dans la recherche médicale impliquant des personnes capables de donner un consentement éclairé, toute personne pouvant potentiellement être impliquée doit être correctement informée des objectifs, des méthodes, des sources de financement, de tout éventuel conflit d'intérêts, des affiliations institutionnelles du chercheur, des

5/9

bénéfices escomptés et des risques potentiels de la recherche, des désagréments qu'elle peut engendrer, des mesures qui seront prises après à l'essai clinique et de tout autre aspect pertinent de la recherche. La personne pouvant potentiellement être impliquée dans la recherche doit être informée de son droit de refuser d'y participer ou de s'en retirer à tout moment sans mesure de rétorsion. Une attention particulière devrait être accordée aux besoins d'informations spécifiques de chaque personne pouvant potentiellement être impliquée dans la recherche ainsi qu'aux méthodes adoptées pour fournir les informations. Lorsque le médecin ou une autre personne qualifiée en la matière a la certitude que la personne concernée a compris les informations, il doit alors solliciter son consentement libre et éclairé, de préférence par écrit. Si le consentement ne peut pas être donné par écrit, le consentement non écrit doit être formellement documenté en présence d'un témoin.

Toutes les personnes impliquées dans des recherches médicales devraient avoir le choix d'être informées des conclusions générales et des résultats de celles-ci.

27. Lorsqu'il sollicite le consentement éclairé d'une personne pour sa participation à une recherche, le médecin doit être particulièrement attentif lorsque cette dernière est dans une relation de dépendance avec lui ou pourrait donner son consentement sous la contrainte. Dans ce cas, le consentement éclairé doit être sollicité par une personne qualifiée en la matière et complètement indépendante de cette relation.

28. Lorsque la recherche implique une personne incapable de donner un consentement éclairé, le médecin doit solliciter le consentement éclairé de son représentant légal. Les personnes incapables ne doivent pas être incluses dans une recherche qui n'a aucune chance de leur être bénéfique sauf si celle-ci vise à améliorer la santé du groupe qu'elles représentent, qu'elle ne peut pas être réalisée avec des personnes capables de donner un consentement éclairé et qu'elle ne comporte que des risques et des inconvénients minimes.

29. Lorsqu'une personne considérée comme incapable de donner un consentement éclairé est en mesure de donner son assentiment concernant sa participation à la recherche, le médecin doit solliciter cet assentiment en complément du consentement de son représentant légal. Le refus de la personne pouvant potentiellement être impliquée dans la recherche devrait être respecté.

30. La recherche impliquant des personnes physiquement ou mentalement incapables de donner leur consentement, par exemple des patients inconscients, peut être menée uniquement si l'état physique ou mental empêchant de donner un consentement éclairé est une caractéristique nécessaire du groupe sur lequel porte

cette recherche.

Dans de telles circonstances, le médecin doit solliciter le consentement éclairé du représentant légal. En l'absence d'un représentant légal et si la recherche ne peut pas être retardée, celle-ci peut être lancée sans le consentement éclairé. Dans ce cas, le protocole de recherche doit mentionner les raisons spécifiques d'impliquer des personnes dont l'état les rend incapables de donner leur consentement éclairé et la recherche doit être approuvée par le comité d'éthique de la recherche concerné. Le consentement pour maintenir la personne concernée dans la recherche doit, dès que possible, être obtenu de la personne elle-même ou de son représentant légal.

31. Le médecin doit fournir des informations complètes au patient sur la nature des soins liés à la recherche. Le refus d'un patient de participer à une recherche ou sa décision de s'en retirer ne doit jamais nuire à la relation patient-médecin.

32. Pour la recherche médicale utilisant des tissus ou des données d'origine humaine, telles que les recherches sur tissus et données contenues dans les biobanques ou des dépôts similaires, les médecins doivent solliciter le consentement éclairé pour leur analyse, stockage et/ou réutilisation. Il peut se présenter des situations exceptionnelles où il est impraticable, voire impossible d'obtenir le consentement. Dans de telles situations, la recherche peut être entreprise uniquement après évaluation et approbation du comité d'éthique de la recherche concerné.

Utilisation de placebo

33. Les bénéfices, les risques, les inconvénients, ainsi que l'efficacité d'une nouvelle intervention doivent être testés et comparés à ceux des meilleures interventions avérées, sauf dans les circonstances suivantes :

lorsqu'il n'existe pas d'intervention avérée, l'utilisation de placebo, ou la non intervention, est acceptable ; ou

lorsque pour des raisons de méthodologie incontournables et scientifiquement fondées l'utilisation de toute intervention moins efficace que la meilleure éprouvée, l'utilisation d'un placebo, ou la non intervention, est nécessaire afin de déterminer l'efficacité ou la sécurité d'une intervention,

et lorsque les patients recevant une intervention moins efficace que la meilleure éprouvée, un placebo, ou une non intervention, ne courent pas de risques supplémentaires de préjudices graves ou irréversibles du fait de n'avoir pas reçu la meilleure intervention éprouvée.

7/9

Le plus grand soin doit être apporté afin d'éviter tout abus de cette option

Conditions de l'accès à l'intervention testée après l'essai clinique

34. En prévision d'un essai clinique, les promoteurs, les chercheurs et les gouvernements des pays d'accueil devraient prévoir des dispositions pour que tous les participants qui ont encore besoin d'une intervention identifiée comme bénéfique dans l'essai puissent y accéder après celui-ci. Cette information doit également être communiquée aux participants au cours du processus de consentement éclairé.

Enregistrement des recherches, publication et dissémination des résultats

35. Toute recherche impliquant des êtres humains doit être enregistrée dans une banque de données accessible au public avant que ne soit recrutée la première personne impliquée dans la recherche.

36. Les chercheurs, auteurs, promoteurs, rédacteurs et éditeurs ont tous des obligations éthiques concernant la publication et la dissémination des résultats de la recherche. Les chercheurs ont le devoir de mettre à la disposition du public les résultats de leurs recherches impliquant des êtres humains. Toutes les parties ont la responsabilité de fournir des rapports complets et précis. Ils devraient se conformer aux directives acceptées en matière d'éthique pour la rédaction de rapports. Les résultats aussi bien négatifs et non concluants que positifs doivent être publiés ou rendus publics par un autre moyen. La publication doit mentionner les sources de financement, les affiliations institutionnelles et les conflits d'intérêts. Les rapports de recherche non-conformes aux principes de la présente Déclaration ne devraient pas être acceptés pour publication.

Interventions non avérées dans la pratique clinique

37. Dans le cadre du traitement d'un patient, faute d'interventions avérées ou faute d'efficacité de ces interventions, le médecin, après avoir sollicité les conseils d'experts et avec le consentement éclairé du patient ou de son représentant légal, peut recourir à une intervention non avérée si, selon son appréciation professionnelle, elle offre une chance de sauver la vie, rétablir la santé ou alléger les souffrances du patient. Cette intervention devrait par la suite faire l'objet d'une recherche pour en évaluer la sécurité et l'efficacité. Dans tous les cas, les nouvelles informations doivent être enregistrées et, le cas échéant, rendues publiques.

8/9

© World Medical Association, Inc. - All Rights reserved.
© Asociación médica mundial - Todos los derechos reservados.
© L'Association Médicale Mondiale - Tous droits réservés.

Annexe 3: Extrait du compte rendu de la réunion de l'association des médecins des industries de santé du 17 septembre 2015

PARIS, 17 septembre 2015 (APM) - L'ex-député Olivier Jardé table sur une parution en 2016 du décret d'application de la loi qui porte son nom sur la recherche clinique, une fois transposé dans la loi française le règlement européen sur la recherche sur les médicaments, ce qui sera le cas dans quelques mois.

Olivier Jardé s'est exprimé jeudi lors d'une réunion de l'Association des médecins des industries des produits de santé (Amips) consacrée à l'évolution de la recherche clinique.

Plaisantant sur sa "loi qui n'existe pas", puisqu'elle ne peut être appliquée, il en a rappelé les objectifs principaux, notamment séparer les recherches en trois niveaux: recherche interventionnelle avec un risque (sur de nouveaux produits), recherche interventionnelle à risque minime (ex-recherche sur les soins courants), et recherche observationnelle. Et sont définis trois niveaux de consentement: écrit, oral, ou seulement une information.

Il a aussi raconté le parcours de son projet de loi. Alors qu'il avait été voté à la quasi-unanimité à l'Assemblée nationale, le Sénat a été pris d'une "folie anti-chercheurs" et les sénateurs ont entrepris de tout modifier, allant jusqu'à voter une interdiction de conduire des études de phase I en France. Ce n'est qu'après des tractations en sous-main (les sénateurs acceptant la majorité des mesures du projet de loi Jardé en échange du retrait d'une mesure polémique dans la loi bioéthique), que cette loi a pu être votée.

Selon lui, après l'affaire Mediator (benfluorex, Servier), les sénateurs ont vu tous les chercheurs comme "des gens malhonnêtes dont il faut se méfier".

"Mais ça n'était pas fini" car au vu de cette modification de la loi française, la Commission européenne s'est saisie de ce sujet pour lancer une proposition de règlement européen qui, tout en ne concernant que la recherche sur les médicaments, en reprenait des principes. Ce règlement a été voté en avril 2014 et doit être transposé en droit français.

Le décret d'application de la loi Jardé ne pourra paraître qu'après cette transposition du règlement européen, accompagnée d'une harmonisation des deux textes. C'est prévu dans le projet de loi de santé: l'article 53 doit permettre au gouvernement de légiférer par ordonnance sur un certain nombre de sujets.

LES SENATEURS CONTRE L'ORDONNANCE

Mais de nouveau, "les sénateurs sont vent debout contre cette ordonnance", a déclaré le Pr François Lemaire, du département de la recherche clinique de l'Assistance publique-hôpitaux de Paris (AP-HP) -ancien conseiller de Roselyne Bachelot-, qui a été impliqué dans la conception de la loi Jardé.

"La commission des affaires sociales du Sénat a supprimé l'article 53 car elle veut une 'réelle confrontation des points de vue'. C'est la même chose qu'en 2012"

Toutefois, ni Olivier Jardé ni François Lemaire ne se sont finalement montrés très inquiets. S'il y a un risque de prendre encore un peu de retard, ils estiment que dans le vote de la loi de santé, in fine c'est l'Assemblée nationale qui aura le dernier mot et pourra réintroduire l'article 53 sur les ordonnances.

Le décret d'application de la loi Jardé est prêt et pourra alors être publié, en 2016, ainsi que ses arrêtés (on en est à la... 18ème version de celui fixant la liste des recherches interventionnelles considérées comme à risque minime).

Mais, à nouveau, tout cela ne sera "pas fini": deux nouveaux règlements européens arrivent qui devraient avoir un impact sur la recherche clinique, celui sur les dispositifs médicaux et celui sur la protection des données.

Olivier Jardé a rappelé que dans sa loi, outre l'introduction des recherches interventionnelles à risque minime et la gradation du niveau de consentement, la loi introduit quelques adaptations comme la dérogation au consentement pour les personnes ne pouvant le donner (ex. arrêt cardiaque) ou la possibilité de consentement d'un seul des deux parents pour la recherche en pédiatrie.

Il persiste en revanche un problème, une dernière concession laissée aux sénateurs lors des tractations en 2012: le tirage au sort du Comité de protection des personnes (CPP) pour l'évaluation des projets de recherche clinique.

Unanimentement considérée par les participants comme une erreur (certains parlent de "connerie" ou de décision "grotesque"), cette mesure ne semble pas pouvoir être supprimée. Et il est probable que même des tentatives d'assouplissement -tirage au sort interrégional au lieu de national, ou dérogation pour des domaines spécifiques pour lesquels certains CPP ont plus de compétences- ne soient pas acceptées par le Conseil d'Etat, a estimé François Lemaire.

Annexe 4: Retranscription de l'entretien téléphonique réalisé avec le Professeur Olivier Jardé le 01 avril 2016

FP : Le consentement des participants dans une recherche à risques minimales (anciennement soins courants) est écrit ou oral. Selon vous, comment peut-on s'assurer que les modalités de la recherche ont bien été comprises par le participant s'il ne signe pas de document écrit (et même s'il en signe un)? Ne faudrait-il pas faire compléter un questionnaire/QCM au participant pour savoir s'il a bien compris?

OJ : Je vais essayer de répondre à vos questions. Alors le consentement non. Un QCM pourquoi faire ? Le consentement vise à protéger la liberté du choix.

FP : A votre avis, pourquoi conserver une réglementation spécifique française alors que le nouveau règlement 536 va entrer en vigueur et est directement applicable?

OJ : La dernière directive européenne date de 2001 soit quinze ans. Ce qui a changé : Ils ont décidé de faire un règlement au lieu d'une directive ce qui a bloqué l'apparition des décrets.

Les décrets sont prêts, on attendait la sortie de la réglementation européenne.

FP : Est-ce qu'il y aura un impact sur le contenu des décrets ?

OJ : Le règlement est complètement complémentaire à la loi française.

FP : A votre avis, pourquoi la réglementation européenne ne s'applique qu'aux médicaments alors qu'il y a d'autres catégories de recherches tout aussi intéressantes?

OJ : J'ai surtout développé les risques minimales et les recherches observationnelles. Ce sont les députés qui ont décidé que ça ne s'appliquait pas aux autres recherches.

FP : Suite au cas de Rennes, pensez-vous que renforcer la législation actuelle pourrait permettre d'éviter ce type d'accident?

OJ : Le tirage au sort du CPP aurait pu éviter cela. Il y aurait une connivence avec un membre du laboratoire aussi membre du CPP. Nous aurons le rapport demain.

FP : Je vous remercie d'avoir répondu à toutes mes questions.

OJ : Merci et bonne thèse !

Annexe 6: Exemples de consentements et non opposition

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT POUR LA PARTICIPATION A UNE RECHERCHE BIOMEDICALE

Titre de la recherche :

Je soussigné(e) (*Nom et prénom du sujet*),

accepte de participer à l'étude ...Titre ...

Les objectifs et modalités de l'étude m'ont été clairement expliqués par le Dr..... (*Nom et prénom du médecin*).

J'ai lu et compris la fiche d'information qui m'a été remise.

J'accepte que les documents de mon dossier médical qui se rapportent à l'étude puissent être accessibles aux responsables de l'étude et éventuellement aux autorités de santé. A l'exception de ces personnes, qui traiteront les informations dans le plus strict respect du secret médical, mon anonymat sera préservé.

(Si des données nominatives ou identifiantes de la recherche doivent être informatisées :) J'accepte que les données nominatives me concernant recueillies à l'occasion de cette étude puissent faire l'objet d'un traitement automatisé par les organisateurs de la recherche. Je pourrai exercer mon droit d'accès et de rectification auprès du Dr :

J'ai bien compris que ma participation à l'étude est volontaire.

Je suis libre d'accepter ou de refuser de participer, et je suis libre d'arrêter à tout moment ma participation en cours d'étude. Cela n'influencera pas la qualité des soins qui me seront prodigués.

Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de cette étude de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Après en avoir discuté et avoir obtenu la réponse à toutes mes questions, j'accepte librement et volontairement de participer à la recherche qui m'est proposée.

Fait à

Le

Nom et signature de l'investigateur

Signature du sujet

La recherche de non-opposition

Formulaire de recherche de non-opposition à l'attention des patients
Titre de l'étude

PATIENT

NOM (*épouse si appl.*) : _____ Prénom : _____ Date de Naissance / /

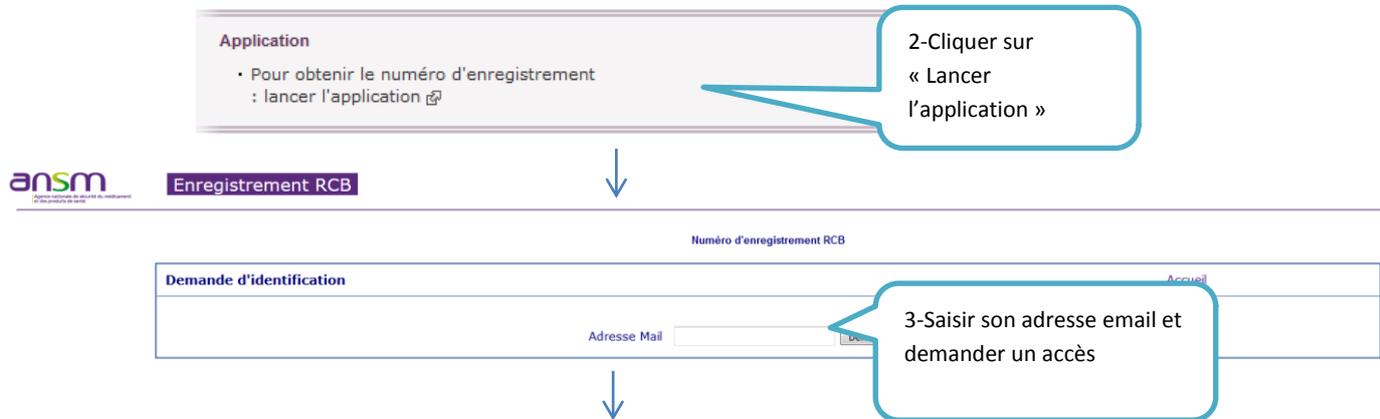
Date de remise de la note d'information: _____ / _____ / _____

Ne s'oppose pas à participer à cette étude.

<p>Nom, signature, date</p>	<p>Investigateur</p>
-----------------------------	----------------------

Annexe 7: Conduite à tenir pour l'obtention du numéro d'enregistrement ANSM

1-Se connecter au site <http://ansm.sante.fr/Services/Obtention-du-numero-d-enregistrement-pour-les-essais-cliniques>



Application

- Pour obtenir le numéro d'enregistrement : lancer l'application 

2-Cliquer sur « Lancer l'application »

anasm **Enregistrement RCB**

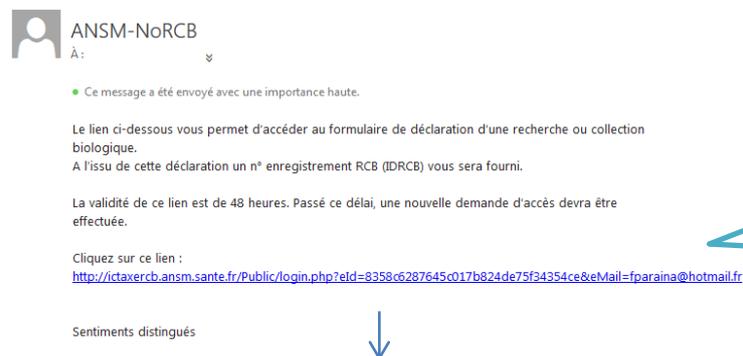
Numéro d'enregistrement RCB

Demande d'identification

Adresse Mail

3-Saisir son adresse email et demander un accès

ANSM - Procédure d'enregistrement RCB



 ANSM-NoRCB

À :

• Ce message a été envoyé avec une importance haute.

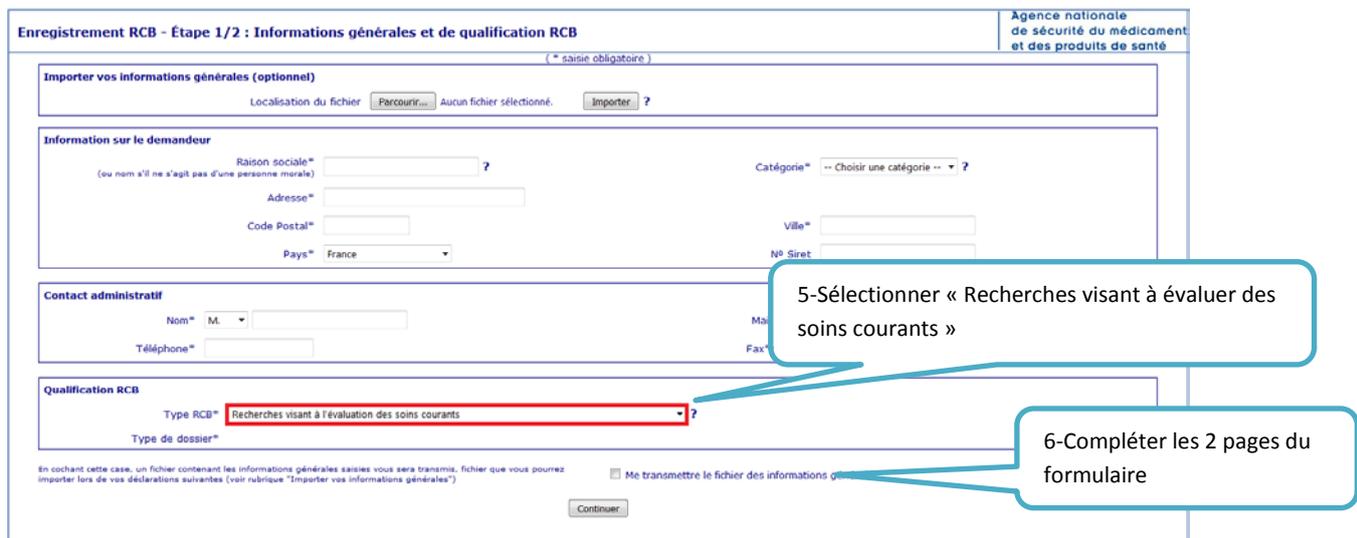
Le lien ci-dessous vous permet d'accéder au formulaire de déclaration d'une recherche ou collection biologique.
A l'issu de cette déclaration un n° enregistrement RCB (DRCB) vous sera fourni.

La validité de ce lien est de 48 heures. Passé ce délai, une nouvelle demande d'accès devra être effectuée.

Cliquez sur ce lien :
<http://ctaxercb.ansm.sante.fr/Public/login.php?eld=8358c6287645c017b824de75f34354ce&eMail=fparaina@hotmail.fr>

Sentiments distingués

4-A réception de l'email, cliquer sur le lien



Enregistrement RCB - Étape 1/2 : Informations générales et de qualification RCB

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

(* saisie obligatoire)

Importer vos informations générales (optionnel)

Localisation du fichier Parcourir... Aucun fichier sélectionné. ?

Information sur le demandeur

Raison sociale* ? (ou nom s'il ne s'agit pas d'une personne morale) Catégorie* -- Choisir une catégorie -- ?

Adresse*

Code Postal*

Pays* France

Ville*

N° Siret

Contact administratif

Nom* M. M.

Téléphone*

Fax*

Qualification RCB

Type RCB* **Recherches visant à l'évaluation des soins courants** ?

Type de dossier*

En cochant cette case, un fichier contenant les informations générales saisies vous sera transmis, fichier que vous pourrez importer lors de vos déclarations suivantes (voir rubrique "Importer vos informations générales") Me transmettre le fichier des informations générales

5-Sélectionner « Recherches visant à évaluer des soins courants »

6-Compléter les 2 pages du formulaire

Annexe 8: Contenu du dossier de soumission au CPP

**RECHERCHES VISANT A EVALUER LES SOINS COURANTS MENTIONNEES AU 2° DE
L'ARTICLE L. 1121-1 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE
- renseignements à fournir au CPP -**

Conformément aux arrêtés des 9 mars 2007 et 19 février 2009 fixant la composition du dossier de demande d'avis au CPP pour les recherches visant à évaluer les soins courants mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du CSP et fixant la liste des produits mentionnés à l'article L. 1121-1-2.

Contenu du dossier :

1 - Dossier administratif

- courrier de demande d'avis daté et signé
- formulaire daté et signé de demande d'avis (à télécharger sur le site Internet du ministère de la santé ou à demander auprès du ministère chargé de la santé, direction générale de la santé, en version papier)

2 - Dossier scientifique

- 1) document en annexe complété, daté et signé permettant au CPP de s'assurer que le projet de recherche soumis concerne bien une évaluation de soins courants.
- 2) protocole de recherche daté avec numéro de version et comportant les informations suivantes :
 - a) informations générales :
 - numéro d'enregistrement de la recherche (obtenu sur le site de l'ANSM)
 - titre complet de la recherche, le cas échéant le titre abrégé et le numéro de code du protocole
 - nom et coordonnées de la personne responsable mentionnée à l'article L. 1121-1-2 et du prestataire chargé du suivi de la recherche si différent
 - nom et qualité de la ou des personnes dirigeant et surveillant la recherche
 - coordonnées du ou des lieux de recherche
 - b) justification scientifique, description générale et objectifs de la recherche :
 - références bibliographiques, objectif principal et le cas échéant objectifs secondaires ; objectifs de toute étude ancillaire éventuelle avec mention précise de la nature des soins courants évalués (actes, produits autres que médicaments, méthodes...)
 - engagement de conduire la recherche conformément au protocole, aux exigences législatives et réglementaires en vigueur
 - c) conception et déroulement de la recherche
 - méthodologie de la recherche, de l'insu et du tirage au sort éventuel
 - critères d'évaluation (principaux et secondaires)
 - déroulement de la recherche
 - durée prévue de participation des personnes et chronologie détaillée des périodes
 - description des règles d'arrêt temporaire ou définitif
 - recueil des données (modalités, calendrier) et modalités de suivi
 - données recueillies dans le CRF (données source)

- d) critères d'inclusion et de non inclusion
- e) modalités de recrutement et d'information des personnes concernées
- f) statistiques : méthodes, nombre de sujets nécessaire, analyses intermédiaires éventuelles
- g) droit d'accès aux données et documents source
- h) contrôle et assurance qualité
- i) mise en place d'un comité de surveillance indépendant ou non, justification
- j) évaluation éthique des modalités particulières de surveillance prévues
- k) traitement des données et archivage

- 3) résumé du protocole **en français**
- 4) note d'information patient **en français**
- 5) le cas échéant, avis d'un Comité scientifique consulté par le responsable
- 6) *curriculum vitae* du ou des personnes qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche, liste des centres.

3 - Dossier de synthèse – présenter les documents assemblés à l'aide d'agrafes ou sous forme de dossier

- document additionnel complété
- résumé du protocole **en français**
- note d'information **en français**

Nombre d'exemplaires :

- 1 exemplaire du dossier administratif
- 3 exemplaires du dossier scientifique
- 28 exemplaires du dossier de synthèse

Pour les réponses apportées à un **complément d'information** demandé par le CPP Sud-Ouest et Outre-mer III : **3 exemplaires** des documents doivent être adressés au comité (préciser impérativement dans le courrier les références du CPP indiquées sur l'avis - année/numéro d'enregistrement du dossier).

IMPORTANT :

1° Lors de la soumission initiale d'un protocole ainsi que pour les réponses apportées à un complément d'information, l'ensemble des pièces doit parvenir par courrier au secrétariat du Comité au plus tard à **la date de réception des dossiers** fixée avant la réunion mensuelle (cf. le calendrier des réunions).

2° Toute soumission initiale d'un nouveau protocole doit faire l'objet d'une pré inscription par courrier électronique auprès du secrétariat du CPP : indiquer le nom du promoteur, le nom du coordonnateur, le titre de l'étude et la date de la session à laquelle vous souhaitez soumettre votre protocole.

ANNEXE

**DOCUMENT PERMETTANT AU COMITÉ DE PROTECTION DES PERSONNES
DE S'ASSURER QUE LE PROJET DE RECHERCHE SOUMIS PORTE SUR
L'ÉVALUATION DES SOINS COURANTS**

Ce document doit être complété de façon claire, compréhensible et en français.

1	Numéro d'enregistrement de la recherche
2	Titre complet de la recherche
3	Hypothèse principale de la recherche et objectifs
4	Éléments démontrant l'utilisation habituelle des stratégies médicales objets de la recherche au regard de la population concernée, comprenant, le cas échéant, une enquête de pratiques accompagnée d'une description de la méthode utilisée (nombre de questionnaires, personnes interrogées, références bibliographiques, le cas échéant...)
5	Références bibliographiques, quand elles existent, démontrant l'existence d'un consensus professionnel relatif aux stratégies médicales faisant l'objet de la recherche
6	Lorsque la recherche porte sur une comparaison de stratégies médicales, données scientifiques permettant de s'assurer qu'aucune de ces stratégies ne peut, en l'état des connaissances, être considérée comme supérieure à l'autre en termes de sécurité et d'efficacité
7	7.1 Description des produits utilisés au cours de la recherche, accompagnée des documents habituellement à disposition de l'utilisateur tels que les notices des dispositifs médicaux et de la justification que les conditions d'utilisation de ces produits sont conformes à leur destination et leur utilisation en pratique courante
	7.2 Description des actes pratiqués et des méthodes utilisées au cours de la recherche accompagnée de la justification que la pratique de ces actes et de ces méthodes est conforme à la pratique courante
8	Description des modalités particulières de surveillance prévues dans le protocole et la justification que ces modalités ne comportent que des risques et des contraintes négligeables

SIGNATURE DU RESPONSABLE MENTIONNE A L'ARTICLE L. 1121-1 (2°) DU CSP

Par la présente, j'atteste / j'atteste au nom du responsable (rayer la mention inutile) que les informations fournies ci-dessus à l'appui de la demande d'avis sont exactes.

Nom:
Prénom:
Adresse:
Fonction:

Date:

Signature :

Annexe 9: Document interne répertoriant les dossiers soumis au CPP SOOM III

	Promoteur	Invest Coord	Type de recherche	CEB déclarée	Avis initial	Modif subst	N° Eudract/ID RCB	Debut étude	Fin étude	Rapport final	N° archivage
2012/09	2- Service	Dr	6- Soins courants	non	AFR 25/01/12			01/06/12			
2012/23	2- A	Dr	6- Soins courants	non	AD 28/03/12		/	/	/	/	A 2014/34
2012/59	2- Association	Dr	6- Soins courants	non	AFR 25/07/12			/			
2012/62	2- CHU	Dr	6- Soins courants	non	AFR 29/08/12 - AF 27/03/13	MS AF 26/03/14		/			
2012/63	2- CHU	Pr	6- Soins courants	non	AF 20/08/12	MS1 AF 30/04/14		/			

Annexe 10: Récapitulatifs des résultats bruts

	AF	CI + AF	AFR	AD	R	CI	A	Total
2007	6	1	0	0	0	0	0	7
2008	4	1	0	1	0	0	0	6
2009	5	2	0	0	0	0	1	8
2010	6	1	0	0	3	1	2	13
2011	4	2	2	1	0	1	1	11
2012	1	0	5	1	0	0	0	7
2013	5	2	10	0	1	4	1	23
2014	5	0	3	0	0	3	1	12
Total	36	9	20	3	4	9	6	87

Tableau 1: Avis rendus par le CPP SOOM III de 2007 à 2014

AF : avis favorable ; AD : avis défavorable ; R : requalification ; CI : complément d'informations ; A : abandon

	Industriel	Institutionnel
2007	0	7
2008	0	5
2009	2	5
2010	2	5
2011	3	5
2012	1	5
2013	6	11
2014	3	5
Total	17	48

Tableau 2: Gestionnaire de la recherche de 2007 à 2014

	Actes combinaison actes	Stratégies de prévention	Stratégies diagnostiques	Stratégies de traitement	Autres
2007	1	0	2	1	2
2008	2	1	0	2	0
2009	1	0	2	2	0
2010	2	1	1	2	0
2011	3	0	1	1	0
2012	1	0	3	1	1
2013	5	3	1	7	0
2014	7	0	0	2	0
Total	22	5	10	18	3

Tableau 3: Répartition en fonction de la nature du soin courant de 2007 à 2014

	Ecrit	Oral Absence opposition
2007	5	1
2008	3	2
2009	3	2
2010	3	3
2011	1	4
2012	1	5
2013	8	8
2014	6	3
Total	30	28

Tableau 4: Modalités de recueil du consentement de 2007 à 2014

	R	NR	EI	EO	MC	MUC
2007	2	4	1	5	5	1
2008	3	2	3	2	1	4
2009	1	4	0	5	2	3
2010	1	5	0	6	2	4
2011	2	3	0	5	4	1
2012	1	5	1	5	4	2
2013	3	13	2	14	9	7
2014	7	2	0	9	4	5
Total	20	38	7	51	31	27

Tableau 5: Répartition en fonction de la méthodologie utilisée de 2007 à 2014

R: randomisée; NR: non randomisée; EI: en insu; EO: en ouvert; MC: monocentrique; MUC: multicentrique

	Oui	Non
2007	0	6
2008	0	5
2009	0	5
2010	1	5
2011	1	4
2012	2	4
2013	2	14
2014	0	9
Total	6	52

Tableau 6: Répartition en fonction de la mise en place d'un système de vigilance spécifique de 2007 à 2014

Serment de Galien

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.