



HAL
open science

Comment aider les internes de médecine générale à conduire une recherche dans le respect des principes internationaux de l'éthique de la recherche : exemple des thèses d'exercice

Adeline Marie Christine Jouannin

► To cite this version:

Adeline Marie Christine Jouannin. Comment aider les internes de médecine générale à conduire une recherche dans le respect des principes internationaux de l'éthique de la recherche : exemple des thèses d'exercice. Ethique. 2018. dumas-01864811

HAL Id: dumas-01864811

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01864811v1>

Submitted on 30 Aug 2018

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Ce mémoire est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'État de master. Il est gratuitement et librement mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie à des fins pédagogiques et de recherche en vue d'améliorer le partage et la diffusion des savoirs.

Ce document est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur conformément aux conditions imposées par la licence et dans le respect des dispositions prévues par le Code de la propriété intellectuelle (CPI, L122-4).

Elles prévoient notamment une obligation de référencement et de citation précise du document lorsqu'il est utilisé ou employé comme source. Toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite ou autre contravention au respect du droit d'auteur est susceptible d'entraîner des poursuites (CPI, L 335-2-L 335-10).



UNIVERSITÉ
PARIS
DESCARTES

MEMBRE DE

U-S-PC
Université Sorbonne
Paris Cité

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

FACULTÉ DE MEDECINE

Année 2018

N° 2018M2REM06

MEMOIRE DE MASTER 2 DE RECHERCHE EN ETHIQUE

Présenté et soutenu publiquement le lundi 11 juin 2018

Par

Adeline Marie Christine JOUANNIN

**Comment aider les internes de médecine générale à conduire une
recherche dans le respect des principes internationaux de l'éthique
de la recherche : exemple des thèses d'exercice**

Dirigé par le Professeur Marie-France MAMZER



Comment aider les internes de médecine générale à conduire une recherche dans le respect des principes internationaux de l'éthique de la recherche : exemple des thèses d'exercice

Résumé :

Les textes fondateurs internationaux en éthique de la recherche sont le Code de Nuremberg (1947) (1), et la Déclaration d'Helsinki (1964) (2), plusieurs fois révisée. Ils visent à protéger la personne qui se prête à la recherche et préconisent de mettre en balance le risque encouru par l'individu y participant et le bénéfice attendu par la société. En France, la Loi Huriet-Sérusclat (3) a posé en 1988 les premiers jalons d'un encadrement légal de la recherche centré exclusivement sur le risque. A l'usage, le texte s'est avéré inadapté pour les chercheurs français. Ainsi, la loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (4), dite « loi Jardé » a été promulguée. Elle propose une nouvelle typologie de la recherche en santé divisant la « recherche impliquant la personne humaine » (RIPH) en trois catégories : *interventionnelle*, *interventionnelle à risques et contraintes minimales*, et *non interventionnelle* (5). Au cours de notre travail, nous avons étudié l'apport des procédures normatives en matière de protection des personnes qui participent à la recherche en soins primaires, à travers l'application de cette loi aux thèses d'exercice des internes en médecine générale (IMG). Notre étude pilote sur résumés de thèses retrouvait seulement 10% des recherches d'IMG qui impliquaient la personne humaine au sens de la loi Jardé. D'après notre échantillon, 90% des recherches menées par les IMG pour leur thèse ne seraient pas concernées par la loi. Cependant, 70% d'entre elles posaient des questions au regard des principes internationaux de l'éthique de la recherche. Ainsi, de nombreux travaux d'IMG qui restent en dehors du champ de la loi devraient au mieux bénéficier de l'évaluation de leurs protocoles par un comité d'éthique de la recherche (CER). Le texte de loi français sur la recherche impliquant la personne humaine ne satisfait pas toutes les exigences de la Déclaration d'Helsinki, même pour les RIPH. Il reste flou, sujet à interprétations multiples et peu accessible à la compréhension. Toutefois, nous avons pu réaliser un outil de type algorithme intégrant les derniers arrêtés d'avril 2018, qui a permis de classer 100% des projets de recherches des IMG selon qu'ils relevaient de la loi Jardé ou non. Cet outil n'est en aucun cas une garantie « éthique » pour la recherche. Néanmoins, il est utile au chercheur dans la classification de son projet de recherche, afin d'identifier ceux qui ont l'obligation légale d'être examinés par un Comité de protection des personnes (CPP). Une fiche de thèse posant les questions indispensables au respect des fondamentaux serait un outil d'éthique procédurale souhaitable afin d'amorcer une réflexion « éthique » chez les chercheurs. Le nombre de recherches « n'impliquant pas la personne au sens de

la loi Jardé » et soulevant toutefois des problématiques éthiques est élevé en médecine générale. En l'absence d'examen par un CER, on ne peut préjuger de leur existence ni protéger la personne dans sa globalité. Des comités d'éthique de la recherche adaptés devraient être prévus par le législateur comme alternatives obligatoires pour les recherches considérées « hors champ », dès lors que celles-ci concernent des personnes humaines.

Discipline :

[Sciences du Vivant [q-bio] / Éthique]

Mots clés :

[Recherche clinique/ recherche médicale/ recherche en soins primaires/ éthique médicale/ médecine générale/ thèse/ France/ Loi Jardé/ recherche impliquant la personne humaine]

How to help general practice residents in conducting research according to international research principles of ethics : example of exercise theses

Abstract :

The Nuremberg Code (1947) (1), and the Helsinki Declaration (1964) (2) several times revised, are the founding international texts in research ethics. They aim to protect the person suitable for research and advocate balancing the individual participant incurred risk and the expected society benefit. In France, the Huriot-Sérusclat Act in 1988 (7) laid the foundations for a research legal framework focused exclusively on risk. In use, the text proved unsuitable for French researchers. Thus, the law n ° 2012-300 of March 5, 2012 relating to research involving the human person (8), called "law Jardé" was promulgated. It proposes a new typology for health research, dividing "research involving the human person" (RIPH) into three categories: interventional, interventional with minimal risk and constraints, and non-interventional (11). In our work, we studied the contribution of standard-setting procedures for individuals protection of people involved in primary care research; through the application of this law to the general practise residents (GPR) thesis. Our pilot-study made on dissertation summaries found only 10% of the IMG research involving the human person within the meaning of Jardé's law. According to our sample, the law does not affect 90% of research carried out by GPR for their thesis. However, 70% of them asked questions under international principles of ethics. Thus, many of IMG's work that remains outside the law's scope should at best benefit from their protocols review by a Research Ethics Board (REB). The French law on research involving the human does not meet all the requirements of the Declaration of Helsinki. It remains unclear, subject to multiple interpretations and inaccessible to understanding. However, we have been able to produce an algorithm-type tool integrating the last orders of April 2018. It made possible to classify 100% of the research projects of GPR according to whether they came under the law Jardé or not. This tool is in no way an "ethical" guarantee for research. Nevertheless, it is useful to classify researcher's project, in order to identify those who have to be reviewed by a "CPP". A "thesis-sheet" asking the essential questions for fundamentals respect would be a desirable procedural ethics tool in order to initiate an "ethical" reflection among researchers. Researches "not involving the person within the meaning of the law Jardé" however raising ethical issues are numerous in general medicine. Out of REB review, one cannot prejudge their existence nor protect the person as a whole. The legislator should provide appropriate research ethics committees as mandatory alternatives for "out of scope" research, as long as they concern human beings.

Keywords :

[Legislation/ government regulation/ biomedical research/ primary care research/ general medicine ethics/ thesis/ dissertation/ medical/ France/ Human subjects of biomedical and behavioural research/personhood]

« Primum non nocere », *Traité des Épidémies d'Hippocrate*, 410 av. J.-C., I, 5

Remerciements

Merci à ma directrice de mémoire, le professeur Mamzer pour avoir été mon guide dans la réalisation de ce projet. Merci aux membres des départements de médecine générale de Rennes, Paris Descartes et Nantes d'avoir contribué au projet. Merci au Dr Jean-Michel Reymann président du Comité de protection des personnes (CPP) de Rennes pour son aide et son implication en tant qu'expert à nos côtés et à Mme Manon De Fallois, juriste siégeant au CPP, pour son expertise. Merci au Dr Astrid Chevance pour avoir mis à disposition ses compétences méthodologiques. A ma famille et à mes proches, merci.

Table des matières

INTRODUCTION	11
PREMIERE PARTIE : HISTORIQUE DE L'ENCADREMENT DES EXPERIMENTATIONS HUMAINES	13
CHAPITRE 1 : HISTORIQUE DES PRATIQUES D'EXPERIMENTATION DE L'HOMME SUR L'HOMME.....	13
<i>De l'avilissement au consentement</i>	13
<i>L'auto-expérimentation</i>	16
<i>Le développement parallèle des méthodes scientifiques : de l'observation à la médecine fondée sur des preuves</i>	16
CHAPITRE 2 : L'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE, UNE NAISSANCE A L'ÉCHELLE MONDIALE	17
CHAPITRE 3 : HISTORIQUE DE L'ENCADREMENT ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE EN FRANCE	20
<i>De la Déclaration d'Helsinki à la Loi dite « Huriet »</i>	21
<i>Adaptations successives et influences du cadre législatif</i>	22
<i>Proposition de « loi relative aux recherches sur la personne »</i>	24
<i>Un parcours législatif particulièrement long</i>	25
<i>Promulgation de la « loi Jardé »</i>	27
<i>Les Comités d'éthique de la recherche en France, évolution et attributions</i>	28
DEUXIEME PARTIE : EMERGENCE DE NOTRE PROBLEMATIQUE	30
CHAPITRE 1 : UNE SPECIALITE CLINIQUE ORIENTEE VERS LES SOINS PRIMAIRES.....	30
CHAPITRE 2 : IMPLICATIONS LIEES AUX CONTRAINTES LEGISLATIVES ET DISCIPLINAIRES	31
CHAPITRE 3 : RELATION ENTRE LA THESE DES INTERNES DE MEDECINE GENERALE ET LA RECHERCHE IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE	31
CHAPITRE 4 : UNE DOUBLE INJONCTION MENANT A LA PROBLEMATIQUE INITIALE	32
TROISIEME PARTIE : PROBLEMATIQUE ET HYPOTHESES	33
CHAPITRE 1 : PROBLEMATIQUE	33
CHAPITRE 2 : HYPOTHESES	33
QUATRIEME PARTIE : ETUDE PILOTE : LOI JARDE ET THESES DES INTERNES DE MEDECINE GENERALE, COMBIEN SONT CONCERNEES ?	34
CHAPITRE 1 : OBJECTIF	34
CHAPITRE 2 : METHODE DE L'ETUDE PILOTE.....	34
CHAPITRE 3 : RESULTATS DE L'ETUDE PILOTE	35
<i>Classement RIPH+/RIPH- (cf. Tableau 1)</i>	35
<i>Classement en catégorie (1) / (2) / (3) / (4) (cf. tableau 1)</i>	36

CHAPITRE 4 : DISCUSSION DE L'ETUDE PILOTE.....	36
<i>Classement quantitatif des résumés au sein des catégories de la loi Jardé</i>	36
<i>Un cadre juridique trop complexe</i>	37
<i>Un « hors champ » préoccupant à l'échelle de la recherche française en soins premiers</i>	38
CINQUIEME PARTIE : ETUDE DE VALIDATION D'UN OUTIL DE CLASSEMENT DE LA RECHERCHE D'APRES LA	
« LOI JARDE » A DESTINATION DES INTERNES DE MEDECINE GENERALE	40
CHAPITRE 1 : OBJECTIF	40
CHAPITRE 2 : METHODE DE L'ETUDE DE VALIDATION DE L'OUTIL DE CLASSEMENT	40
CHAPITRE 3 : RESULTATS PARTIELS DE L'ETUDE DE VALIDATION DE L'OUTIL DE CLASSEMENT.....	42
<i>La structure de l'algorithme (cf. Figure 3)</i>	42
<i>Classement RIPH +/ RIPH – (cf. tableau 2)</i>	43
CHAPITRE 4 : DISCUSSION SUR LES PREMIERS RESULTATS DE L'ETUDE DE VALIDATION	44
<i>Une prévalence de RIPH + différente de celle estimée par l'étude pilote</i>	44
<i>Sur la structure de l'algorithme</i>	45
SIXIEME PARTIE : DISCUSSION GENERALE AU REGARD DES DEUX ETUDES	48
CHAPITRE 1 : PEU DE RECHERCHES D'IMG CONCERNEES PAR LA LOI	48
CHAPITRE 2 : UN CADRE JURIDIQUE DIFFICILE A MANIER	50
<i>Des définitions imprécises</i>	50
<i>De précisions législatives successives en glissements inter-catégoriels</i>	51
<i>Des termes et appellations portant à confusion</i>	52
CHAPITRE 3 : L'ALGORITHME : PORTEE, UTILITE, LIMITES	52
CHAPITRE 4 : NORMATIVITE ET EXIGENCES DE L'ETHIQUE INTERNATIONALE DE LA RECHERCHE	54
<i>Ecart entre la loi française et la Déclaration d'Helsinki</i>	54
<i>A propos des recherches en dehors du cadre de la loi française</i>	56
<i>Un outil normatif d'aide à l'éthique de la recherche pour les IMG</i>	57
CHAPITRE 5 : IMPORTANCE D'UNE ALTERNATIVE POUR LES RECHERCHES « HORS CHAMP »	57
<i>Limites des CPP</i>	58
<i>Envisager des comités d'éthique de la recherche alternatifs</i>	59
CONCLUSION	61
LISTE DES PRINCIPALES ABREVIATIONS	62
TABLE DES FIGURES.....	63
TABLE DES TABLEAUX.....	64
TABLEAUX ET FIGURES	65
BIBLIOGRAPHIE	69

Introduction

En matière d'éthique de la recherche, les textes fondateurs internationaux majeurs demeurent sans conteste le Code de Nuremberg (1947) (1), et la Déclaration d'Helsinki (1964) (2), plusieurs fois révisée. Ils visent à protéger la personne qui se prête à la recherche et préconisent de mettre en balance le risque encouru par l'individu y participant et le bénéfice attendu par la société. Si les codes internationaux existent et se succèdent (6) (7) (8), ils n'ont à l'heure actuelle qu'une portée déontologique (9). L'unique instrument juridique contraignant de portée internationale à l'échelle européenne pour la protection des droits de l'homme à l'égard des applications de la biologie et de la médecine est la Convention d'Oviedo (1997). En France, la Loi Huriot-Sérusclat (3) a posé en 1988 les premiers jalons d'un encadrement légal de la recherche centré exclusivement sur le risque. A l'usage, le texte s'est avéré inadapté pour les chercheurs français soumis à des régulations trop complexes pour certaines recherches et ne disposant d'aucune instance éthique pour rendre un avis sur les autres. Cela malgré leurs impératifs de publication et les recommandations aux auteurs de plus en plus strictes des revues internationales en la matière.

La loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (4), dite « loi Jardé » a été votée dans un souci de simplification des procédures administratives encadrant les recherches tout en permettant d'accéder à l'avis d'un comité de protection des personnes (CPP) (10). Cette loi d'application difficile a engendré des débats parlementaires d'envergure entre sa première soumission en 2009 et ses décrets d'application fin 2016 (11). Elle propose une nouvelle typologie de la recherche en santé divisant la « recherche impliquant la personne humaine » (RIPH) en trois catégories : *interventionnelle*, *interventionnelle à risques et contraintes minimales*, et *non interventionnelle*. A travers cette procédure normative, le champ de la régulation est élargi à une nouvelle catégorie de recherche, dite *non interventionnelle* (RNI) (5).

Jusqu'aux précisions apportées par la publication de ses décrets et arrêtés (12) (13) (14), les interprétations qui étaient faites de la nouvelle typologie des recherches suggéraient que la quasi-totalité d'entre elles serait concernée. Les thèses d'exercice des internes de médecine générale (IMG), nécessaires à l'obtention du diplôme de docteur en médecine, n'avaient pas de raison d'être épargnées par le dispositif. Cela a fait craindre un engorgement des CPP (15) (16) (17) (18) et un allongement des délais de réalisation des thèses des IMG incompatible avec leurs contraintes temporelles de diplomation (19).

C'est pourquoi nous nous sommes interrogées, au cours de ce travail, sur l'apport des procédures normatives en matière de protection des personnes qui participent à la recherche en soins primaires,

à travers l'application de cette loi aux thèses d'exercice des IMG. Notre réflexion emprunte à l'histoire de l'expérimentation humaine, à la constitution d'un modèle de savoir médical basé sur des preuves et à l'élaboration parallèle de règles et de procédures normatives visant à encadrer la recherche afin d'en limiter les dérives. Afin de ne pas méconnaître un travail de recherche potentiellement mené par un interne dans l'illégalité et au détriment des personnes, nous nous sommes interrogées en premier lieu sur la proportion de travaux de thèse menés par ces derniers qui est concernée par la loi. Puis, dans un souci pratique et de mise à disposition de la loi à destination des jeunes chercheurs, nous avons étudié la possibilité de mettre au point un outil de classement des travaux de recherches, de type arbre décisionnel, permettant au futur médecin généraliste de se repérer dans les méandres des textes. Enfin, nous nous sommes interrogées sur les enjeux liés à l'utilisation d'un tel outil, ses retombées et ses limites.

Première partie : Historique de l'encadrement des expérimentations humaines

Chapitre 1 : Historique des pratiques d'expérimentation de l'Homme sur l'Homme

L'expérimentation humaine via la recherche en santé reste une étape indispensable au développement de nouvelles thérapeutiques et à l'incrément des connaissances biologiques et médicales. Dans sa forme contemporaine, en médecine, elle peut impliquer des personnes malades ou des volontaires sains et suit un « protocole expérimental » prédéterminé, pratique qui remonte au début du XVIII^e siècle (20) (21). Les règles juridiques qui encadrent l'expérimentation humaine ne sont pas les mêmes selon les pays qui les autorisent. Les scandales qui ont entaché l'histoire de l'expérience par l'Homme sur l'Homme ont largement influencé son évolution que nous allons rappeler sans prétendre à l'exhaustivité, afin de rendre explicites les fondements de notre propos.

Dans son livre *Les corps vils (2008)*, le philosophe Grégoire Chamayou a conduit une recherche sur l'histoire des sujets de l'expérience, à partir de la question centrale de la distribution sociale des risques liés à l'expérimentation humaine : « *Qui supporte en premier lieu les périls de l'innovation, et qui en récolte les bénéfices ?* » (20). Il interroge le lien entre la pratique scientifique moderne et l'avilissement de certaines vies pour le besoin expérimental, tel qu'il s'est formé au cours du temps, dans une « *logique de sacrifice des sujets de moindre valeur* ». En effet, les ancêtres des chercheurs modernes ont de tout temps cherché à mener à bien des expérimentations commandées par les besoins de la science pour la société.

De l'avilissement au consentement

Après avoir lutté pour se voir accorder les cadavres de suppliciés puis les corps des individus condamnés à des fins expérimentales, les médecins ont accédé au fil du temps, et grâce à la preuve des avancées médicales permises par leurs travaux, aux sujets malades, et jusqu'aux volontaires sains. La première expérience de masse d'inoculation reconnue comme une expérimentation humaine s'inscrivait dans le contexte épidémique de variole du XVIII^e siècle, à l'origine d'une mortalité infantile élevée et de séquelles inesthétiques chez les rescapés. En 1721, la princesse de Galles autorisa en Angleterre une expérience d'inoculation sur six prisonniers de Newgate, trois femmes, trois hommes. Tous survécurent et furent libérés (22). L'année suivante, d'autres essais concluants furent conduits sur des enfants de l'orphelinat de St James. A la suite de ces constats positifs, Maitland inocula les deux

filles du prince de Galles. Ainsi, cette expérimentation humaine initialement incertaine et potentiellement dangereuse conduite sur des pauvres, permit de répondre au besoin des aristocrates qui souhaitaient préserver la santé et la beauté de leurs enfants. Grégoire Chamayou l'exprime en ces termes : « *On expérimente d'abord sur les corps de peu de prix, qui endossent les risques, avant de redistribuer socialement les gains cognitifs obtenus à leurs dépens. Les corps nobles utilisent les corps vils comme condition de leur existence biologique et de leur reproduction sociale.* » (20).

Loin de l'analyse ou du constat de la fracture sociale amplifiée par ces pratiques expérimentales, les débats sociétaux de l'époque, étaient animés par d'autres préoccupations : « *Est-il permis de risquer sa vie (ou celle d'autrui) en l'exposant à un danger certain afin de la prémunir contre un danger incertain ?* » (20). Si Voltaire, comme les encyclopédistes, militait pour l'inoculation, Kant (23) y voyait une prise de risque d'ordre suicidaire (21).

On attribue le premier contrat d'expérimentation formalisant le consentement du sujet au médecin et chercheur en hépato gastro entérologie William Beaumont (1833) (24). En France en 1859, un chef de service et son interne furent condamnés à une amende après avoir inoculé à des fins expérimentales la syphilis à un enfant de 10 ans. La circonstance aggravante fut que l'expérience avait été conduite sur un enfant « incapable de tout consentement libre », rappelant aux médecins que l'atteinte à la personne n'était permise par la loi que dans l'intérêt exclusif du malade. Le point de vue dominant en France, a longtemps été qu'une expérimentation moralement acceptable devait profiter au malade. L'acte de recherche médicale ne pouvait alors être autorisé en dehors de l'acte thérapeutique. La recherche sur volontaires sains était inacceptable, interdite, et passible de sanctions pénales, au moment où les Etats Unis d'Amérique développaient une politique libérale de contractualisation des essais (21).

En Europe dès 1900, après l'injection délibérée d'un « vaccin expérimental » de syphilis à des prostituées sans leur consentement par un professeur de vénérologie polonais (A.L.S. Neisser) (25), la Prusse promulgue la première réglementation de l'histoire encadrant l'expérimentation sur des êtres humains. Une directive fut émise par le ministère des Affaires religieuses, éducatives et médicales interdisant les interventions médicales à des fins autres que le diagnostic lorsque le sujet était mineur ou partiellement inapte, et qu'un consentement éclairé n'avait pas été obtenu (26).

A la même époque, une expédition médico-scientifique américaine à Cuba étudiait la fièvre jaune sur des sujets volontaires et informés, qui signaient un contrat rédigé en anglais et en espagnol (9). Ainsi, au début du XXe siècle, les valeurs d'information et de consentement étaient connues du monde de la recherche médicale.

En France en 1905, un jeune médecin, Pierre-Charles Bongrand a soutenu sa thèse d'exercice (27) en dénonçant une centaine d'expériences internationales inacceptables publiées, conduites sur des êtres humains, ainsi que la faiblesse méthodologique de beaucoup de ces expériences, qui n'autorisait aucune conclusion fiable. Il considérait que l'expérimentation humaine était nécessaire au progrès de la médecine mais qu'elle devait être conduite suivant un plan expérimental et sous contrôle collectif. Il préconisait l'établissement d'un contrat entre le sujet de l'expérience et l'expérimentateur, qui garantisse le consentement préalable des sujets d'expérience et qui prévoirait d'éventuelles compensations pour les risques encourus. Pour Bongrand, les expériences sur l'homme indispensables au progrès de la médecine impliquaient un sacrifice de l'individu à la société jugé immoral, mais qui pouvait avoir une valeur si le sujet était libre de sa décision.

En Allemagne, en 1931, une directive inédite en recherche clinique n'autorisait l'expérimentation sur des humains qu'en cas d'absolue nécessité et seulement avec leur consentement (28). Ce texte disposait que l'expérimentation « *est interdite dans tous les cas où le consentement fait défaut* ». Pourtant, le régime du IIIe Reich s'est affranchi de cette directive pour mettre en place une politique eugéniste radicale via la « nullification des individus » au bénéfice de « l'être communautaire », stérilisant les patients atteints de maladies génétiques et euthanasiant des malades incurables, des malades mentaux, et toute personne dont la « vie ne mérite pas d'être vécue » (29). Le 19 août 1947, le Tribunal militaire américain (TMA) a rendu son jugement, à l'issue du procès de Nuremberg, donnant naissance au « Code de Nuremberg », qui demeure la référence en éthique de la recherche médicale internationale. Bien des années après, le principe de consentement a continué à être transgressé, le Code de Nuremberg ayant pris une valeur déontologique sans caractère juridique contraignant (9). En 1966, Henry Beecher dénonce 22 cas de recherches médicales aux pratiques et méthodes « non éthiques », publiées aux États-Unis après la seconde guerre mondiale (30), sans information ni consentement ni bénéfice du participant. Ces études avaient donné lieu à l'injection de cellules cancéreuses à des personnes âgées placées en institution afin d'éprouver leur résistance immunologique au cancer ; à la privation de traitement efficace pourtant connu de syphilitiques d'un groupe témoin participant à une étude de très longue durée sur les effets d'autres médicaments ; ou à l'injection du virus de l'hépatite B à de jeunes résidents d'une institution psychiatrique de l'État de New York afin d'étudier l'histoire naturelle de la maladie. Les scandales de la recherche biomédicale ainsi dénoncés ont conduit les autorités américaines à établir une commission de protection des sujets humains en 1973 (« National Commission for the protection of human subjects of biomedical and behavioral research »).

L'auto-expérimentation

Au-delà des inévitables « risques du métier » et des éventuels bénéfices d'une « auto-thérapie », l'auto-expérimentation a longtemps été une tentative de contournement de l'interdit humain, aux risques et périls des médecins eux-mêmes. Si elle a permis des progrès notables dans la compréhension de plusieurs mécanismes physiologiques et maladies, elle n'a pas été sans risques pour l'expérimentateur. C'est ainsi qu'à la fin du XVIIIe siècle fut étudiée la fonction de l'estomac dans la digestion, par Spallanzani, qui avala des tubes en bois troués et garnis, étudiant leur aspect à leur sortie de son propre appareil digestif (31). Grégoire Chamayou s'interroge sur cette pratique de l'expérimentation sur soi-même, dans son rapport à l'expérimentation sur les autres : « *Dans quelle mesure le fait d'expérimenter sur soi autorise-t-il ensuite à expérimenter sur autrui ?* » (20). Il affirme que « *l'histoire de l'auto-expérimentation est liée à l'histoire de l'expérimentation sur les corps vils dans la mesure où elle est solidaire de tentatives constantes pour édicter les normes du rapport au corps des autres, pour en fixer les règles à partir du rapport de l'expérimentateur à son propre corps* » (20). Le rapport réflexif du médecin à lui-même devenant « *l'étalon des rapports* » que le médecin peut établir avec les corps de ses sujets (20).

Le développement parallèle des méthodes scientifiques : de l'observation à la médecine fondée sur des preuves

Le docteur James Lind (1716-1794), médecin embarqué en 1747 sur le *Salisbury*, s'intéressa au problème du scorbut qui décimait alors la marine, et développa la méthodologie de l'essai clinique. Douze marins atteints furent sélectionnés et séparés en six groupes de deux. A chaque paire il donna un traitement différent : élixir de vitriol, eau de mer, un mélange d'ail, de moutarde et de raifort, vinaigre, cidre, deux oranges et un citron. Après 15 jours d'observation, la supériorité de l'administration d'agrumes pour traiter la maladie aurait pu être démontrée (32).

Au XIXe siècle, Pierre-Charles-Alexandre Louis (1787-1872) fut le précurseur de la « méthode numérique » (33) qui « *compte les faits, groupés selon leur ressemblance, pour savoir à quoi s'en tenir sur la valeur des agents thérapeutiques* ». Il proposa des comptages et moyennes qui substituèrent des chiffres précis à des expressions vagues telles que « *plus ou moins* », « *rare* » ou « *fréquent* » (34). Jules Gavarret (1809-1890) publia en 1835 ses *Principes généraux de statistique médicale* qui affirmaient que « *les principes de la loi des grands nombres sont rigoureusement applicables aux recherches de thérapeutique* » (35). Louis et Gavarret sont reconnus dans les pays anglo-saxons comme des précurseurs de la médecine fondée sur les preuves (21).

En 1926, un généticien et statisticien anglais, Ronald Aylmer Fisher (1890-1962), inventa le très connu «test de Fisher» pour l'analyse de la variance (36). Enfin en 1948, un statisticien « méthodologue »

Austin Bradford Hill (1897-1991), compara l'efficacité de la streptomycine contre un placebo dans le traitement de la tuberculose pulmonaire, et consacra la méthode des essais cliniques « randomisés » et « contrôlés » (37).

A contrario, les raisonnements considérés par les savants comme reposant sur des preuves trop faibles étaient de moins en moins reconnus en Europe. Pour exemple, E. Ignaz Semmelweis (1818-1865) s'interrogea sur les raisons d'une mortalité par fièvre puerpérale plus fréquente dans le service où était dispensé l'enseignement aux étudiants en médecine. En 1848, il conclut que les médecins et étudiants, par leurs mains sales, transportaient les particules de contamination de la salle d'autopsie à la salle d'accouchement. Semmelweis proposa que ces derniers se lavent les mains à l'hypochlorite de calcium afin de se débarrasser du « poison invisible », à une époque où la notion de « micro-organisme » et de bactérie était encore inconnue. Bien que cette recommandation fut susceptible de réduire la mortalité de 90%, elle se heurta à l'opposition virulente de la communauté médicale, accusant la thèse de Semmelweis de ne reposer sur aucune base scientifique, la considérant comme relevant d'une superstition et la percevant comme une accusation faite aux médecins de provoquer la mort. Semmelweis quitta finalement l'hôpital de Vienne et intégra en 1851 une maternité hongroise, dans laquelle les mesures d'hygiène qu'il défendait (lavages des mains et du matériel) permirent d'abaisser à 0,85 % le taux de mortalité due à la fièvre puerpérale (38).

Ainsi, le désir des médecins de prouver le bien-fondé de leur pratique et l'importance des chiffres dans l'apport de la preuve est bien présent à travers les âges. A la fin du XXe siècle, le développement des connaissances biomédicales ne se conçoit plus qu'à travers les essais cliniques qui sont au cœur du modèle de l'*Evidence Based Medicine (EBM)*, en français « médecine fondée sur des preuves ». À partir de ces « preuves », il a été possible de rationaliser l'enseignement de la médecine (39) et de proposer des recommandations qui ne soient plus issues de postulats relayées par des « autorités ». L'EBM, parfois critiqué (40) mais largement identifié à la médecine moderne, a fini par s'imposer dans le discours médical

Chapitre 2 : L'Éthique de la recherche, une naissance à l'échelle mondiale

Le champ de la recherche biomédicale internationale, portée par le développement de technologies innovantes, ne cesse de s'élargir. Historiquement, l'expérimentation humaine est mentionnée pour la première fois par le médecin anglais Thomas Percival en 1803 dans le code Ethical Medical (41). Ce code, adapté à la conduite professionnelle des médecins et des chirurgiens, a été adopté par l'American Medical Association en 1847. Le texte fondateur en matière d'éthique internationale est le Code de Nuremberg (1947), édicté pour le jugement du procès de Nuremberg (42). Il énonce dix principes fondateurs (9) dont le premier rend absolument nécessaire, en état de connaissance et de

compréhension, le consentement volontaire éclairé du sujet humain. L'expérience humaine doit être inévitable, conçue pour produire des résultats pour le bien de la société, et fondée sur les résultats de l'expérimentation animale et de l'état des connaissances le plus récent. Toute souffrance et toute atteinte, physique et mentale, non nécessaires doivent être évitées et aucune expérience ne doit être conduite lorsqu'il y a une raison a priori de croire que la mort ou des blessures invalidantes surviendront. Le niveau des risques pris ne doit jamais excéder celui de l'importance humanitaire du problème que doit résoudre l'expérience. Le sujet d'expérience doit être protégé contre les éventuelles blessures, ou infirmités et le décès. Les expériences ne doivent être pratiquées que par des personnes scientifiquement qualifiées du plus haut degré de compétence professionnelle. Le sujet humain doit être libre de mettre un terme à l'expérience s'il a atteint l'état physique ou mental où la continuation de l'expérience lui semble impossible, et le scientifique qui en a la charge doit être prêt à l'interrompre à tout moment, si une continuation de l'expérience pouvait s'avérer délétère pour le sujet d'expérience. Ce code de portée internationale visait donc à protéger l'individu des interventions potentiellement néfastes commandées par les expérimentations humaines. S'il ne prévoyait pas expressément les études « non interventionnelles », les principes du consentement, d'information, de justification de la recherche et de qualification des chercheurs leur sont implicitement applicables.

Forts d'expérimentations historiques moralement inacceptables, les textes internationaux ont érigé les uns après les autres, des remparts visant à protéger l'individu se prêtant à la recherche (43). La référence internationale consensuelle en matière d'éthique de la recherche est la déclaration d'Helsinki (44). 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* » (44). Adoptée pour la première fois en 1964 à l'issue de la 18ème assemblée de l'Association Médicale Mondiale, elle reconnaît la nécessité des expérimentations sur l'homme, pour le progrès de la science et le bien de l'Humanité (2). Néanmoins, elle réaffirme la nécessité de l'information du patient, du recueil de son consentement libre et éclairé, et de sa possibilité de refuser de participer à la recherche. Révisée en 1975, elle acte pour la première fois (45) qu'un protocole expérimental doit être soumis pour avis à un comité indépendant consultatif désigné à cet effet. Dans sa dernière version en date de 2013 (44) ce texte définit à travers 11 chapitres, 37 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. Il a valeur d'injonction morale de portée déontologique, adressée par des médecins à des médecins, mais pas de valeur juridique coercitive. Après un rappel des principes généraux, il recommande d'identifier les risques, contraintes et avantages de la recherche, et de porter une attention particulière aux populations et personnes vulnérables. Il rappelle les exigences

scientifiques des protocoles de recherche, la nécessité de faire examiner ces derniers en amont de leur réalisation par des comités d'éthique de la recherche, l'obligation du respect de la vie privée, de la confidentialité, et du consentement éclairé. Il fixe les conditions d'utilisation de placebo, la nécessité d'accès à l'intervention testée après l'essai clinique, ainsi que d'enregistrement des recherches, de publication et de dissémination des résultats. Enfin, il définit une conduite concernant les interventions non avérées dans la pratique clinique.

La notion d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) est introduite en Europe par la directive 65/65/CEE du Conseil, du 26 janvier 1965, concernant le rapprochement des dispositions législatives réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques (46). Ce texte a été ratifié en France par le décret de novembre 1972 précisant les conditions d'application de l'art qui recommande une expertise clinique (47), puis par l'arrêté français du 16 décembre 1975 fixant le protocole applicable à l'expertise des médicaments (48), qui précise que l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament nécessite des essais conduits avec une méthodologie rigoureuse et des tests d'innocuité. Les essais cliniques médicamenteux doivent être contrôlés, à l'aide de groupes témoins, de placebo, et des techniques de double insu (48). Ainsi, la nécessité d'expérimentation humaine a été entérinée par l'essai médicamenteux comme à la base du progrès médical, devant impliquer des êtres humains.

L'unique instrument juridique contraignant de portée internationale à l'échelle européenne pour la protection des droits de l'homme à l'égard des applications de la biologie et de la médecine est la Convention d'Oviedo (1997). Son intitulé original était : « *Convention pour la protection des Droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine : Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine* ». Elle reprenait les principes de la Déclaration des Droits de l'Homme (49) et réaffirmait ceux de la primauté de l'être humain sur la société, du droit à l'information, du consentement éclairé, et du droit au respect de la vie privée. Elle fut ratifiée par la France via le décret n° 2012-855 du 5 juillet 2012 (50).

Depuis, l'Assemblée Médicale Mondiale a promulgué sa déclaration sur les considérations éthiques concernant les bases de données de santé et les biobanques, ultimement révisée en octobre 2016 (8). Dans un souci proche d'intégrité scientifique, l'UNESCO a édicté ses recommandations concernant la science et les chercheurs scientifiques, en novembre 2017 (51).

Aux Etats-Unis, dès la fin des années cinquante, l'Institut National de la santé (NIH) avait commandé l'examen d'un comité d'éthique de la recherche via la création d'un centre de recherche clinique pour superviser la recherche. Celui-ci a été mis en place inégalement selon les Etats (52). Suite à la

déclaration d'Helsinki et devant le constat répété de nouvelles déviances préoccupantes en matière de recherche financée par des fonds publics la Loi sur la recherche nationale ou « *National Research Act* »(53) a été promulguée en 1974 et entraîna la création de la Commission nationale pour la protection des sujets humains de la recherche biomédicale et comportementale. Cette commission était chargée de délimiter les frontières entre la recherche biomédicale et comportementale et l'exercice admis et habituel de la médecine. Elle devait déterminer le caractère approprié de la recherche en fonction de sa balance bénéfice-risque, définir des lignes directrices pour la participation de sujets humains à de tels essais et apprécier la nature du consentement éclairé dans divers contextes de recherche. Ainsi est née la Commission de vigilance éthique pluridisciplinaire américaine composée de juristes, philosophes, médecins, et chercheurs, chargée de dégager les grands principes à prendre en considération en matière de réflexion éthique et de rédiger des recommandations dans ce domaine. Inspiré de ses travaux, le rapport Belmont (54) paraît en 1979, énonçant les principes fondamentaux de l'éthique de la recherche que sont le respect de la personne, la bienfaisance et la justice. En 1979, Tom Beauchamp et James Childress publient *Principles of biomedical ethics* (55), ouvrage qui énonce les quatre principes célèbres d'Autonomie, Justice, Non-malfaisance et Bienfaisance, à la fois déontologiques et utilitaristes, opposables deux à deux (56).

En 1981 sont nés aux Etats Unis les *Institutional Review Board* (IRB), conformément au titre 45 du « *Code of Federal Regulations* », connu sous le nom de « *Common Rule* » (52) (57). Ils sont placés sous la responsabilité de l'*Office for Human Research Protections* (ORPH) qui assure leur indépendance. Ces structures détiennent les clés de la publication dans les revues scientifiques internationales les plus prestigieuses puisque sans « numéro IRB » les travaux des chercheurs restent impubliables. Cette disparité existe et divise les chercheurs européens et leurs confrères outre-Atlantique. En effet, si ces structures sont nombreuses aux USA, leurs équivalents reconnus par les revues internationales sont, en France, essentiellement les comités de protection des personnes (CPP). Ces derniers sont bien moins dotés (39 CPP en 2017), générant un sentiment d'inégalité et d'injustice auprès des chercheurs quant à leurs publications (11).

Chapitre 3 : Historique de l'encadrement éthique de la recherche en France

En France, Claude Bernard, pionnier de la médecine expérimentale, écrit en 1856 : « *Parmi les expériences qu'on peut tenter sur l'homme, celles qui ne peuvent que nuire sont défendues, celles qui sont innocentes sont permises, et celles qui peuvent faire du bien sont recommandées* » (58). S'il est encore loin de la question du consentement, il pose déjà la problématique du bienfondé de la recherche.

De la Déclaration d'Helsinki à la Loi dite « Huriet »

Dans les années 1970, les communautés des médecins et des juristes français s'opposaient à la réalisation d'essais cliniques chez des sujets sains. L'ordre des médecins en 1974 affirmait : « *Toute expérimentation humaine est contraire au principe du respect de la vie humaine qui est inscrit dans le code de déontologie* ». En 1976, le Conseil d'État rappelait que « l'expérimentation sur des sujets sains de produits qui ne sont destinés à leur procurer aucun avantage est un manquement à la règle énoncée à l'article 2 du Code de Déontologie... ». Le code de Déontologie Médicale de 1979 mentionnait explicitement à l'article 19 : « *L'emploi sur un malade d'une thérapeutique nouvelle ne peut être envisagée... [Que] si cette thérapeutique peut présenter pour la personne un intérêt direct* ». Enfin, en 1980, la question de l'inconstitutionnalité des essais chez l'homme sain était posée. En effet la Constitution de 1958 garantissait à tous « la protection de la santé » : comment alors permettre la prise des risques liés à l'essai de nouvelles molécules chez « l'homme sain » (59) ? L'expérimentation humaine chez le sujet volontaire sain et l'atteinte à son intégrité que la thérapeutique ne justifiait pas, étaient donc proscrites.

En parallèle, en 1974, le gouvernement français développe le projet « SAFARI » pour « Système automatisé pour les fichiers administratifs et répertoires des individus », visant à créer un fichier administratif automatisé à partir du numéro de sécurité sociale. Mais le projet suscite une forte polémique et le gouvernement est conduit à promulguer la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (60), appelée « Loi CNIL ». Celle-ci fut révisée en 2004 dans le but de transposer en droit interne la directive européenne du 24 octobre 1995 relative à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel (61). La position de l'ordre des médecins s'est progressivement modifiée et en janvier 1983, dans les commentaires de l'article 19 du Code de Déontologie, le conseil national de l'ordre écrivait : « *Avant la divulgation d'un médicament nouveau, une expérimentation chez l'homme est véritablement indispensable... Elle s'impose même comme une obligation morale car il est répréhensible de proposer l'emploi de médicaments mal connus dont les inconvénients parfois graves ne seront découverts qu'après des désastres...* » (62). En 1983 a été créé le Comité National d'Éthique a été créé, et dès 1984, inspiré de la Déclaration d'Helsinki, il a pris une position très remarquée en faveur des essais des nouveaux traitements chez l'homme, reconnaissant le « devoir d'essai » et l'intérêt des essais chez les sujets volontaires sains (63). Il décrivait alors cinq grands principes éthiques à respecter pour permettre l'acceptabilité des essais en France : l'obligation de "prérequis", la valeur scientifique du projet, un bilan risques-avantages acceptable, un consentement libre et éclairé, l'examen de l'essai par un comité d'éthique rendant un avis. En avril 1985, une première proposition de « *loi relative aux essais chez l'homme d'un médicament ou d'une substance susceptible de le devenir en dehors de tout acte de*

soin » a été formulée (Charles B.) mais non retenue du fait d'un contexte politique défavorable (59). Entravés par ce blocage législatif, les pharmacologues cliniciens rencontrèrent le Sénateur Claude Huriet et ils entamèrent ensemble un nouveau chantier législatif.

En 1988, soit vingt-quatre ans après « l'injonction morale » de la déclaration d'Helsinki (1964), la « Loi Huriet » (64) a été promulguée, avec une triple motivation selon le sénateur Claude Huriet (65) : « *Il s'agit de mettre fin à une situation juridique paradoxale, qui, en France, n'assure pas la protection de l'individu, place le médecin dans une situation illégale et qui, plus particulièrement, porte préjudice à l'industrie pharmaceutique* ». La loi de 1988 affirmait la légalité de la recherche, en organisant le dispositif d'encadrement à partir de trois principes généraux : « *Aucune recherche ne peut être effectuée sur l'être humain si elle ne se fonde pas sur le dernier état des connaissances scientifiques et sur une expérimentation préclinique suffisante ; si le risque prévisible encouru par les personnes qui se prêtent à la recherche est hors de proportion avec le bénéfice escompté pour ces personnes ou l'intérêt de cette recherche ; si elle ne vise pas à étendre la connaissance scientifique de l'être humain et les moyens susceptibles d'améliorer sa condition* » (64). De plus, elle distinguait les recherches avec ou les recherches sans bénéfice individuel direct. Cette loi visait à garantir la protection des personnes en définissant les conditions de leur participation aux recherches, en instaurant un régime déclaratif donnant la possibilité aux autorités compétentes de suspendre des projets jugés non conformes, et en créant les comités consultatifs de protection des personnes en matière de recherche biomédicale (CCPPRB), qui rendaient des avis sur les conditions de validité de la recherche.

La France s'était ainsi engagée à son tour sur la voie de la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales. Initialement rédigée par des pharmacologues (59) et plusieurs fois révisée depuis, cette loi a permis d'encadrer la recherche sur le médicament et les volontaires sains qui étaient jusqu'alors illégales. Elle s'inscrivait dans un contexte contraignant d'exigences scientifiques et méthodologiques croissantes pour l'évaluation des médicaments impliquant les responsabilités des investigateurs et des promoteurs. Enfin, elle promouvait les droits des personnes, sujets d'expérimentation (59).

Adaptations successives et influences du cadre législatif

La loi n°2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé dite « loi Kouchner » (66), a renforcé les règles concernant le recueil du consentement de la personne, ou d'une personne de confiance ou d'un proche lorsque la personne est hors d'état d'exprimer sa volonté.

De plus, la parution de directives européennes en 2001 (67) a bouleversé l'encadrement de la recherche biomédicale en France. Le droit européen, prévalant sur le droit français, a conduit à une

révision législative en 2004, à travers trois textes distincts : la Loi relative à la politique de santé publique (loi du 9 août 2004) (68), la Loi informatique et liberté (6 août 2004, modifiant la loi de 1978) (69) et la Loi de bioéthique (1994, 2004, 2011). Ces trois textes, promulgués en même temps, n'étaient pourtant pas parfaitement cohérents entre eux. La loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique a notamment eu pour objet d'assurer la transposition de la directive européenne n° 2001-20-CE du 4 avril 2001 relative au rapprochement des législations applicables aux bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais de médicaments à usage humain. Cette loi a introduit plusieurs innovations importantes en droit français, telles que la suppression de la distinction entre recherche avec bénéfice individuel direct et recherche sans bénéfice individuel direct, remplacée par un examen des projets de recherche fondé essentiellement sur l'évaluation du bénéfice escompté pour la personne ou l'intérêt pour la santé publique au regard du risque prévisible encouru (70). Elle prévoyait un régime d'autorisation préalable par l'autorité compétente (l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé – AFSSAPS – pour les recherches portant sur les médicaments et certains produits de cosmétique et d'hygiène corporelle, et le ministère chargé de la santé dans les autres cas). Elle introduisait les recherches « visant à évaluer les soins courants » et les recherches non interventionnelles ou observationnelles. Les recherches portant sur les « soins courants », avaient été définies par un décret n° 2006-477 du 26 avril 2006 (71) comme celles « 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 » (Art. R. 1121-2). Une procédure allégée pour les recherches de ce type était prévue par la loi d'août 2004, ainsi que des dispositions spécifiques pour les recherches conduites sur des « personnes hors d'état de consentir ». Ainsi en 2004, la loi Huriet révisée distinguait trois types de recherches, les recherches biomédicales, les recherches portant sur les soins courants, avec un encadrement allégé, et les recherches non interventionnelles. Ce dernier type de recherches restait exclu du champ de compétence des CPP et peu d'entre elles accédaient à une publication dans les revues internationales, faute d'autorisation par un comité d'éthique de la recherche. Au passage, la France s'était montrée pionnière dans l'affirmation du principe novateur de la recherche visant à ajuster le niveau de contrainte aux risques encourus par la personne (« risk-approach adjustment ») en créant la catégorie « soins courants » (72).

La loi n° 2004-801 du 6 août 2004 relative à la bioéthique a mis en place un système de déclaration des collections de produits biologiques au ministère de la recherche et d'avis des CPP sur l'information et le consentement des personnes à l'origine des prélèvements.

La loi n° 2006-450 du 18 avril 2006 de programme sur la recherche a introduit des dispositions portant sur la prise en charge par les caisses d'assurance maladie des médicaments ou produits faisant l'objet d'une recherche biomédicale autorisée.

Enfin, la loi n° 2008-337 du 15 avril 2008 ratifiant l'ordonnance n° 2007-613 du 26 avril 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament a fait de l'AFSSAPS la seule autorité compétente en matière de recherche biomédicale, lui transférant les compétences jusqu'ici exercées dans ce domaine par le ministère de la santé.

Proposition de « loi relative aux recherches sur la personne »

Selon le rapport sur la proposition de loi du député Jardé en 2009, le double impératif d'encadrer la recherche et de protéger les personnes qui s'y prêtent a été initié en législation française par la loi Huriet en 1988, et « *il constitue le socle du droit français en matière de recherches sur l'être humain* » (70). Dans l'exposé des motifs du projet de loi, il met en avant une Loi Huriet amendée au fil du temps, de par l'évolution de la médecine, et par l'intégration de nouvelles exigences réglementaires (dont la directive européenne 2001/20/CE et l'introduction d'une procédure allégée pour les recherches portant sur les soins courants en 2004). Il décrit « *un système insuffisamment coordonné, inutilement complexe, souvent dissuasif et pourtant à certains égards encore incomplet* » (73), et propose « *une simplification de la déclaration au ministère de la recherche et la clarification de la procédure impliquant le comité de protection des personnes* » (73). Enfin, il dénonce les difficultés rencontrées par les chercheurs français en cas de volonté de publier leurs résultats dans les revues scientifiques internationales (70).

En particulier, la recherche non interventionnelle, ne faisant pas l'objet d'un cadre réglementaire, et n'étant pas soumise à l'évaluation par un comité d'éthique en amont de sa réalisation, ne pouvait pas donner lieu à des publications dans des revues indexées, et seule la loi CNIL s'appliquait. Les nombreuses questions des chercheurs, contemporaines de progrès technologiques notamment au sujet des recherches sur échantillons biologiques, restaient sans réponse. Les limites des textes (11) devenaient des freins au développement de la recherche en France. Le mécontentement lié à la complexité des procédures et aux impératifs de publications requérant l'avis de comités d'éthique, ont conduit à une nouvelle législation.

Le développement de la recherche sur la personne a fait l'objet d'une déclaration de principe comme « *priorité nationale* » (70). Les mesures envisagées par cette proposition de loi étaient destinées à donner un cadre unique à toute recherche sur l'être humain à travers trois catégories de recherche, comportant en facteur commun l'avis obligatoire du comité de protection des personnes. En substituant les mots « *recherches sur la personne* » aux mots « *recherches biomédicales* », elle étendait les garanties et obligations, jusque-là réservées aux seules recherches biomédicales, à toutes les recherches sur la personne et créait ainsi un droit commun des recherches sur la personne. Les trois catégories de recherche étaient définies essentiellement en fonction du niveau de risque encouru

par les personnes. Initialement, les recherches « ne comportant que des risques et des contraintes négligeables » correspondaient expressément d'après le député Olivier Jardé aux recherches « visant à évaluer les soins courants » de la loi de santé publique de 2004 (70). Le cadre de la loi devait ainsi être élargi et aménagé pour devenir opérationnel.

Un parcours législatif particulièrement long

La proposition de loi a été déposée le 6 janvier 2009 à l'Assemblée nationale par le député Olivier Jardé. Trois ans auront été nécessaires pour aller au terme du processus législatif. Deux lectures ont eu lieu à l'Assemblée Nationale, autant au Sénat auxquelles se sont ajoutés les travaux d'une commission mixte paritaire, avant d'aboutir à un accord autorisant le vote du texte de loi. Chacune des quatre lectures aura été l'occasion d'interrogations et de débats. L'enjeu était de concilier la protection indispensable des personnes et la nécessité de mener des recherches, qu'elles soient interventionnelles ou observationnelles. L'objet du texte était de moderniser et de simplifier le cadre juridique des recherches sur la personne, et d'encourager la recherche, tout en assurant la protection des personnes (70).

L'ultime débat avant que le texte ne soit adopté lors de la séance du 21 février 2012 (74) précisait que le texte était « innovant » en ce qu'il définissait trois catégories de recherche sur la personne selon le niveau de risque encouru : les recherches interventionnelles comportant une intervention non justifiée par la prise en charge médicale habituelle de la personne ; les recherches interventionnelles ne comportant que des risques négligeables ; et les recherches observationnelles, qui n'étaient jusqu'à présent soumises à aucun cadre réglementaire adapté. Il a également été souligné (74) que l'un des apports de ce texte était de placer ce dernier type de recherches sous le contrôle des comités de protection des personnes.

Les points de désaccord entre l'Assemblée nationale et le Sénat lui ont valu la durée des allers-retours d'une telle navette juridique. L'hésitation à faire entrer le texte dans la loi du 21 juillet 2009 dite « HPST » (portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires), a également contribué à retarder le projet. Le procès-verbal du débat parlementaire du 21 février 2012 fait apparaître les tensions (74) entre les partis.

En premier lieu, le Sénat souhaitait la rattacher la Commission nationale des recherches, créée sur l'initiative du Sénat en vue d'harmoniser le fonctionnement et de coordonner les CPP, à la Haute Autorité de santé (HAS). La commission mixte paritaire s'est ralliée à la position de l'Assemblée nationale selon laquelle cette commission devait relever directement du ministère de la santé, faute

de compétence de l'HAS en matière de recherche. Par ailleurs, c'est le ministre de la santé qui exerce la tutelle des comités de protection des personnes.

Deuxièmement, un accord avait pu être trouvé sur la composition de ces comités : sept membres issus de la société civile, sept scientifiques issus des comités de protection des personnes et sept personnes qualifiées.

Troisièmement, la distribution aléatoire des protocoles de recherche entre les comités de protection des personnes était l'un des points majeurs de désaccord entre les deux assemblées. Auparavant, le promoteur pouvait choisir le comité de protection des personnes qui examinerait son projet. Alors que l'Assemblée nationale souhaitait le maintien de cette procédure pour des raisons de gain de temps et de spécialisation actuelle des CPP, le Sénat avait, lui, voté le principe d'une distribution aléatoire des protocoles de recherche entre les CPP par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). Le consensus trouvé par les membres de la commission mixte paritaire trouvée consistait à ce qu'une désignation par tirage au sort soit effectuée à partir de 2014, laissant le temps d'harmoniser les pratiques des CPP, tout en encadrant la procédure. Toutefois, en cas d'avis défavorable du CPP, le promoteur pourrait demander un second examen à un autre comité.

Quatrièmement, un désaccord existait concernant la « dose maximale tolérée ». Le Sénat tendait à interdire aux investigateurs d'une recherche de tester la dose maximale tolérée d'un médicament sur une personne dont la pathologie n'avait pas de lien avec celle que le dit médicament visait à traiter, situation potentiellement rencontrée dans les essais cliniques de phase 1. Ces essais visent à administrer prudemment aux personnes des doses croissantes, afin de déterminer la dose qui permet un niveau d'exposition optimal dans des conditions de sécurité optimales. Ainsi, la commission mixte paritaire a supprimé cette disposition, considérant les essais de phase 1 comme nécessaires et déjà bien encadrés.

En dernier lieu, l'ultime point de désaccord portait sur le consentement de la personne participant à la recherche. Le Sénat avait refusé le consentement simplifié pour les recherches à risque minime, alors que l'Assemblée nationale avait considéré que les risques et les contraintes étaient minimes pour les patients. Les membres de la commission mixte paritaire ont trouvé un accord en adoptant un amendement visant à clarifier la gradation des procédures de recueil du consentement en fonction des risques, reprenant ainsi le système retenu par la convention d'Oviedo : consentement écrit pour les recherches avec risques, consentement « libre et éclairé » pour les recherches avec risques minimes, et délivrance d'une information pour le stade 3.

Il aura fallu attendre presque quatre ans pour que les décrets d'application de la loi sur la recherche impliquant la personne humaine paraissent et qu'elle entre ainsi en vigueur, avec la parution injonctive du décret de novembre 2016 (75).

Promulgation de la « loi Jardé »

La loi n° 2012-300 relative aux recherches impliquant la personne humaine dite « loi Jardé » est parue au Journal Officiel le 5 mars 2012 (4). Elle redéfinit la recherche impliquant la personne humaine (RIPH) en trois catégories, et élargit désormais le champ de régulation à la recherche non interventionnelle. Elle dispose à l'article L1121-1 du code de santé publique (5) que :

« Les recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales sont autorisées dans les conditions prévues au présent livre et sont désignées ci-après par les termes " recherche impliquant la personne humaine ". Il existe trois catégories de recherches impliquant la personne humaine :

1° Les recherches interventionnelles qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle ;

2° Les recherches interventionnelles qui ne comportent que des risques et des contraintes minimales, dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé, après avis du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ;

3° Les recherches non interventionnelles qui ne comportent aucun risque ni contrainte dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle ».

Ses décrets d'application sont parus en novembre 2016 (75). Plus tard, le décret n° 2017-884 du 9 mai 2017 modifiant certaines dispositions réglementaires relatives aux recherches impliquant la personne humaine disposera (Art. R. 1121-1.-I.-) que « *Sont des recherches impliquant la personne humaine au sens du présent titre les recherches organisées et pratiquées sur des personnes volontaires saines ou malades, en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales qui visent à évaluer :* 1° *Les mécanismes de fonctionnement de l'organisme humain, normal ou pathologique ;* 2° *L'efficacité et la sécurité de la réalisation d'actes ou de l'utilisation ou de l'administration de produits dans un but de diagnostic, de traitement ou de prévention d'états pathologiques* ».

Le règlement européen de 2014 (76), qui concerne la recherche sur médicament et dont l'application est prévue pour 2019, et la loi de modernisation du système de santé (dite « loi Touraine », 2016) (77) qui révisent la loi informatique et libertés ont été promulgués. Des arrêtés successifs concernant la loi du 5 mars 2012, (12) (13) (14) dont les derniers en date d'avril 2018 (78) (79), tentent de la préciser. Dorénavant, les protocoles des recherches médicales portant sur la personne humaine au sens de la « loi Jardé », seront examinés par un comité de protection des personnes (CPP), et ceux portant sur des données déjà recueillies : par la CNIL et le CEREES (Comité d'Expertise pour les Recherches, les Etudes et les Evaluations dans le domaine de la Santé) (Art.L1121-1 II 3°). Des méthodologies de références et engagements de conformité sont prévus pour les recherches non interventionnelles,

permettant de simplifier encore les procédures pour les chercheurs, sous couvert d'un engagement de conformité.

Les Comités d'éthique de la recherche en France, évolution et attributions

A l'origine, les CCPPRB (Comité Consultatifs de Protection des Personnes soumises à la Recherche Biomédicale) ont été créés par la loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales, dite loi « Huriet-Sérusclat ». Initialement, la loi fixait simplement leur rôle, leur composition et leur mode de financement. Puis, les CCPPRB ont été transformés par la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique en CPP. Cette loi mettait en conformité ces comités avec la directive européenne 2001-20-CE. Elle ne précisait pas le statut juridique des CPP mais les investissait de compétences élargies et d'une mission étendue (68). Leur composition changeait également puisque, alors que les CCPPRB étaient composés de 8 scientifiques et 4 personnes choisies pour leurs compétences au sein de la société civile, les CPP étaient désormais composés de façon paritaire, à savoir 7 scientifiques dont un méthodologiste, et 7 membres de la société civile, dont deux représentants des associations de patients (80).

1) Leur statut

Le rapport de l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS), remis en juillet 2005 (81) précise qu'« *en raison des modalités de constitution des comités et des prérogatives de puissance publique que leur donne la loi (avis défavorables à effet exécutoire), il s'agit incontestablement d'une personnalité de droit public* ». A l'occasion du rapport sur la proposition de loi du député Olivier Jardé en janvier 2009 (70), il précisait que « les CCPPRB créés en 1988, *« n'avaient jamais été dotés d'un véritable statut juridique (...) ceux-ci fonctionnaient sous des statuts proches de ceux d'une association »* (70).

L'article L1123-1 du CSP dispose que les CPP sont « *dotés de la personnalité juridique de droit public (...), que les comités exercent leur mission en toute indépendance* ». Cette orientation est confortée par l'article L. 1123-7 modifié qui dispose qu'en cas de faute du comité dans l'exercice de sa mission, la responsabilité de l'État est engagée (10).

2) Leur rôle :

L'article L. 1123-7 énumère les conditions de validité de la recherche que les comités ont pour mission de contrôler. A savoir « *la protection des personnes, notamment celle des participants ; l'adéquation, l'exhaustivité et l'intelligibilité des informations écrites à fournir ainsi que la procédure à suivre pour obtenir le consentement éclairé, et la justification de la recherche sur des personnes incapables de donner leur consentement éclairé ou, le cas échéant, pour vérifier l'absence d'opposition. La nécessité*

éventuelle d'un délai de réflexion ; celle de prévoir, dans le protocole, une interdiction de participer simultanément à une autre recherche ou une période d'exclusion. La pertinence de la recherche, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus et le bien-fondé des conclusions pour les recherches mentionnées au 1° de l'article L. 1121-1 et ne portant pas sur un produit à finalité sanitaire destiné à l'homme ou cosmétique (Art. L 5311-1) et pour les recherches mentionnées aux 2° et 3° de l'article L. 1121-1. L'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre ; la qualification du ou des investigateurs ; les montants et les modalités d'indemnisation des participants ; les modalités de recrutement des participants ; la pertinence scientifique et éthique des projets de constitution de collections d'échantillons biologiques au cours de recherches impliquant la personne humaine(...) » (10). Enfin, « le comité se prononce par avis motivé dans un délai fixé par voie réglementaire et en cas de faute du comité dans l'exercice de sa mission, la responsabilité de l'Etat est engagée » (10).

En réponse notamment aux plaintes des acteurs de la recherche (investigateurs, promoteurs) sur la trop grande hétérogénéité des CPP, et à leurs difficultés de fonctionnement, le projet de loi sur la recherche impliquant la personne prévoyait la création d'une commission nationale placée auprès du ministre de la santé (70). Cela dans un but d'harmonisation et de coordination des pratiques des CPP (72).

La composition des CPP a été réaffirmée à l'occasion du projet de loi sur la recherche impliquant la personne par la sénatrice Marie-Thérèse Hermange : *« la parité de la formation des comités a été critiquée au nom du manque de connaissances scientifiques des membres issus de la société civile. Il s'agit en fait d'un avantage. Non seulement les CPP n'ont pas vocation à être des comités d'experts, mais c'est précisément la nécessité d'une pédagogie de la part des membres qualifiés en matière de recherche qui fait naître le dialogue et permet la prise de décisions éclairées et éthiquement fondées. »* (16).

En 2014, deux ans après l'adoption de la loi Jardé et deux ans avant son application, le rapport de l'Inspection Générale des Affaires de Santé (IGAS) sur l'évolution des comités de protection des personnes (CPP), reconnaissait dans sa synthèse les comités de protection des personnes comme étant *« les comités d'éthique de la recherche en France »* (82).

Deuxième Partie : Emergence de notre problématique

Chapitre 1 : Une spécialité clinique orientée vers les soins primaires

En 2002, la WONCA (World Organization of National Colleges, Academies and Academic Associations of General Practitioners) Europe, définit la discipline et la spécialité de médecine générale à travers la description des tâches professionnelles et des compétences essentielles requises pour un médecin généraliste (83). La médecine générale est une « *discipline scientifique et universitaire, avec son contenu spécifique de formation, de recherche de pratique clinique, et ses propres fondements scientifiques* ». Les médecins généralistes, ou médecins de famille, sont des médecins spécialistes formés aux principes de cette discipline, chargés de dispenser des soins « *globaux et continus à tous ceux qui le souhaitent indépendamment de leur âge, de leur sexe et de leur maladie* ». Ils ont pour mission de soigner les personnes dans leur contexte familial, communautaire, culturel et toujours dans le respect de leur autonomie. Ils acceptent d'avoir également une responsabilité professionnelle de santé publique envers leur communauté. Ils intègrent dans les modalités de prise en charge avec leurs patients les dimensions physique, psychologique, sociale, culturelle et existentielle, mettant à profit « *la connaissance et la confiance engendrées par des contacts répétés* » (83). Ils sont aussi chargés de la promotion de la santé, la prévention des maladies et la prestation de soins à visée curative et palliative. Ils peuvent faire appel à d'autres professionnels selon les besoins et les ressources disponibles dans la communauté, en facilitant l'accès des patients aux services. La médecine générale s'inscrit comme la spécialité privilégiée des études en « *vie réelle* » et sur le suivi des personnes à long terme.

A l'ère de l'exposome¹ (77), le développement de la recherche en médecine générale doit mettre à profit sa place privilégiée dans l'étude sur la durée de vie de toutes les atteintes à la santé qui ne soient pas d'origine génétique, en intégrant non seulement l'environnement mais aussi les causes psychologiques et socio-économiques, qui font partie intégrante des champs exploratoires de cette discipline.

¹ Le concept d'exposome entendu comme « *l'intégration sur la vie entière de l'ensemble des expositions qui peuvent influencer la santé humaine* », LOI n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé.

Chapitre 2 : Implications liées aux contraintes législatives et disciplinaires

Comme les autres spécialistes (84), l'IMG français, pour obtenir son diplôme de docteur en médecine, a l'obligation de soutenir sa thèse d'exercice (85). Son travail de thèse consiste en un travail de recherche mené dans les règles et dans un temps imparti relativement court, supervisé par un directeur de thèse, sous la responsabilité du Département de Médecine Générale (DMG) et de la faculté de médecine intéressée.

Le code de l'éducation, consolidé par le décret n° 2016-1597 du 25 novembre 2016 relatif à l'organisation du troisième cycle des études de médecine Art. R. 632-23, dispose que « La thèse nécessaire à l'obtention du diplôme d'Etat de docteur en médecine mentionné à l'article R. 632-24 se réfère à la spécialité suivie et porte sur un travail de recherche ». L'article R. 632-24 prévoit que « le diplôme d'Etat de docteur en médecine mentionné à l'article L. 632-4 est délivré, par les universités accréditées à cet effet, aux étudiants ayant soutenu avec succès la thèse mentionnée à l'article R. 632-23 ».

Chapitre 3 : Relation entre la thèse des internes de médecine générale et la recherche impliquant la personne humaine

Sous contrainte législative et afin de pouvoir accéder au statut de docteur en médecine, l'interne de médecine générale est amené à produire un travail de recherche dans le domaine de sa spécialité. Le domaine de prédilection de la médecine générale concerne par essence l'individu dans sa globalité, et donc la personne humaine.

La loi relative aux recherches impliquant la personne humaine (RIPH), dite « loi Jardé » élargit le champ de la régulation éthique via les comités de protection des personnes (CPP) à la recherche non interventionnelle (RNI). Or cette dernière, au sens de la loi précédente, et au sens premier de la loi Jardé avant qu'elle ne se soit précisée par décrets et arrêtés, pouvait concerner de nombreuses thèses de disciplines diverses dont les thèses d'exercice des IMG, dès lors que celles-ci avaient pour objet de recherche la personne humaine au sens large. Devant l'extension du rôle des CPP à la RNI, compte tenu de la contrainte numérique (environ 3000 thèses par an) et temporelle des IMG, les DMG et le collège national des généralistes enseignants (CNGE) ont tiré la sonnette d'alarme. D'après une première approximation, dont la méthodologie n'est pas connue, le CNGE estimait que 65% des thèses d'IMG auraient été concernées par la loi Jardé (19). Depuis, décrets et arrêtés successifs sont parus, certains précisant le champ de la loi (75), (12), (13), (14), (78), (79), et d'autres ses modalités d'application qui ne concernent pas directement notre propos.

Chapitre 4 : Une double injonction menant à la problématique initiale

L'interne de médecine générale ne peut donc pas devenir docteur en médecine s'il n'effectue pas un travail de recherche constitutif du corps de sa thèse d'exercice. Quand la personne humaine est impliquée dans ce travail, les impératifs moraux et déontologiques imposent de la protéger, qui plus est lors qu'il s'agit du travail d'un jeune médecin. De plus, ce dernier est contraint par la loi qui a modifié le Code de santé publique récemment, même s'il n'en a la plupart du temps pas connaissance et s'il ne la maîtrise pas. Ce texte qui s'impose à lui rend tout travail de recherche impliquant la personne humaine au sens de la loi impraticable s'il n'a pas été anticipé, sous peine de sanctions.

Afin de ne pas méconnaître un travail de recherche mené par un jeune médecin potentiellement dans l'illégalité et au détriment des personnes concernées, nous nous sommes posé plusieurs questions auxquelles nous tenterons d'apporter des éléments de réponse à l'issue de ce travail :

- 1) Parmi les thèses, qui sont des travaux de recherche, combien seraient potentiellement concernées par la loi ?
- 2) Est-il possible de proposer aux IMG un outil simple de type arbre décisionnel, afin de leur permettre de classer leurs projets de thèse suivant qu'ils relèvent ou non de la loi RIPH ?
- 3) Un tel outil serait-il utile ? souhaitable ?
- 4) La mise au point d'un tel outil présente-t-elle des dangers identifiables ?

Troisième Partie : Problématique et hypothèses

Chapitre 1 : Problématique

Comment aider les IMG à conduire une recherche dans le respect des principes internationaux de l'éthique de la recherche : exemple des thèses d'exercice en médecine générale.

Chapitre 2 : Hypothèses

1° La régulation éthique prévue par la loi Française concerne les travaux des internes de médecine générale (IMG).

2° La recherche menée par les IMG pour leur thèse pose des questions concernant l'éthique de la recherche.

3° La loi est suffisamment détaillée pour réaliser un outil de type algorithme qui permette aux IMG de classer leurs travaux de recherche.

4° Le cadre légal actuel conduit au respect des principes internationaux de l'éthique de la recherche.

Quatrième Partie : Etude pilote : Loi Jardé et thèses des internes de médecine générale, combien sont concernées ?

Chapitre 1 : Objectif

Notre étude pilote avait pour objectif de déterminer, en première approche à partir de leurs résumés disponibles et en réponse à notre première hypothèse, quelle proportion des thèses d'IMG soutenues avant l'entrée en vigueur de la loi serait effectivement concernée par la législation Jardé en vigueur au 1^{er} janvier 2018. L'objectif secondaire visant à répondre à notre deuxième hypothèse était d'estimer la proportion de ces recherches qui nécessiterait un avis de comité d'éthique au regard des principes internationaux de l'éthique de la recherche.

Chapitre 2 : Méthode de l'étude pilote

Les résumés des thèses d'exercice des IMG soutenues en 2015 en France ont été collectés et anonymisés à partir de la base de données publique : SUDOC® (Catalogue du Système Universitaire de Documentation), qui recense les thèses soutenues en France. Les critères d'inclusion étaient, en recherche avancée sur <http://www.sudoc.abes.fr> : la sélection du type de publication « note de thèse », mots clé : « médecine générale » (tous les mots) année de publication 2015 en France, date d'extraction 2015. Les thèses qui ne portaient pas la mention « médecine générale », et celles ne datant pas de 2015 ont été exclues (ex : chirurgie générale). Les intitulés des thèses étaient extraits du SUDOC® via le logiciel ZOTERO © et convertis en un fichier Microsoft EXCEL © constituant la base de données de référence anonymisée. Ne disposant pas à ce jour d'étude sur la prévalence des recherches impliquant la personne humaine au sens de la loi Jardé parmi les thèses des IMG, le calcul du nombre de résumés nécessaires était infaisable. Le choix méthodologique adopté dans cette étude pilote a été de se limiter au classement sur résumé de 100 thèses tirées au sort à l'aide du logiciel R version 3.3.3.(86) parmi les 1700 disponible sur le SUDOC ©. La base de données anonymisées ne comportait pas de donnée à caractère personnel. Toutes les thèses étaient classées en aveugle par deux lecteurs : d'une part un interne en médecine générale, et d'autre part un expert (trois membres de CPP dont deux présidents et un membre ayant des compétences juridiques). Les classements indépendants étaient effectués selon la typologie de cette loi (5) (voir figure 1) : (1) interventionnelle (comportant « une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle »), (2) interventionnelle ne comportant que « des risques et contraintes minimales », (3) non interventionnelle.

A la suite du classement des 100 résumés, une réunion de concertation permettait de délibérer sur chaque divergence de classement afin d'obtenir un classement consensuel. Les trois catégories de la loi Jardé étaient regroupées « RIPH+ » désignant l'ensemble des recherches concernées par cette loi. Les recherches n'entrant pas dans cette classification, dites « hors champ », ont été regroupées dans une catégorie (4) « RIPH - ». Une classification spécifique des travaux de recherches était proposée par le lecteur interne en médecine au fur et à mesure du classement pour la catégorie (4), et rediscutée lors de la réunion de concertation afin d'obtenir un consensus. Elle distinguait parmi eux, ceux qui concernaient des personnes humaines et posaient des questions éthiques au regard des principes éthiques internationaux de la recherche.

Chapitre 3 : Résultats de l'étude pilote

L'extraction des 100 résumés du SUDOC© a été réalisée le 3 février 2017. A cette date sur le SUDOC© on recensait 1700 thèses de médecine générale disponibles pour 2015.

Sur les 100 thèses tirées au sort, 16 ont été exclues de l'étude car leur résumé n'était pas disponible, toutes les 16 étaient des thèses d'exercice d'internes issues d'une seule et même faculté de médecine. L'une d'entre elle portait la notification « confidentielle jusqu'en août 2015, présentée sous forme de thèse article ». Les quinze autres ne comportaient aucune mention spécifiant la raison pour laquelle le résumé n'était pas disponible. Trois d'entre elles étaient des recherches effectuées dans des prisons, et 10 d'entre elles concernaient des personnes humaines (à travers l'étude d'une population vulnérable ou ses aidants, ou des données sur la vie privée) (voir figure 2).

Classement RIPH+/RIPH- (cf. Tableau 1)

Sur les 84 thèses avec résumés disponibles, la confrontation des classements en deux catégories RIPH+ et RIPH- a permis de classer de façon consensuelle 81 recherches sur 84 résumés disponibles (96,4%). Parmi eux, 9 résumés pour lesquels les classements étaient divergents, et un ne permettant pas de classer la recherche. Dans 7 des cas faisant l'objet de divergences, la recherche initialement classée RIPH + par le lecteur avait été reclassée RIPH-, par le consensus d'experts. Dans deux autres cas initialement classés RIPH+ par le premier lecteur, la recherche a été considérée comme « inclassable sur seul résumé ». En tout, trois études restaient inclassables d'après leur seul résumé après délibérations.

Au total, à partir des informations contenues dans leur résumé, seules 8 thèses auraient été concernées par la loi Jardé.

Classement en catégorie (1) / (2) / (3) / (4) (cf. tableau 1)

Les classements indépendants des 84 résumés disponibles en quatre catégories (1) / (2) / (3) / (4) ont conduit au reclassement de 11 d'entre eux à l'occasion de la réunion de concertation. Pour six résumés, la difficulté portait sur la différenciation entre la catégorie (3) et la (4), ils ont finalement tous été reclassés en (4) après consensus avec les experts. Deux initialement classés en catégorie (3) ont finalement été considérés inclassable sur seul résumé. Deux étaient à l'origine d'un doute de classement entre les catégories (2) / (3) qui n'a finalement pas pu être tranché pour l'un d'entre eux, et a abouti au reclassement en catégorie (3) pour l'autre. Le dernier initialement classé en (2) était reclassé en (4).

D'autre part, les résumés de trois études n'ont pas permis de trancher formellement entre les catégories (1) et (2), bien qu'elles soient indéniablement classées en RIPH avant et après délibération. Au total, sur les 8 thèses concernées par la loi Jardé, 3 entraient dans la catégorie (3) et 5 dans les catégories (1) et (2).

Enfin, 73 thèses étaient « hors champ » dont 12 études rétrospectives sur données à caractère personnel, 29 enquêtes de pratiques, 25 études descriptives déclaratives, 4 revues de la littérature et 3 études pédagogiques.

Chapitre 4 : Discussion de l'étude pilote

Classement quantitatif des résumés au sein des catégories de la loi Jardé

La qualité des résumés des thèses des IMG s'est avérée être un facteur limitant du classement de la typologie des recherches. Dans trois cas, ils ne permettaient pas de classer la recherche en RIPH + ou RIPH-. De plus, pour trois résumés sur les huit concernés par la loi Jardé, l'imprécision demeurait après délibération quant à la catégorie exacte entre (1) et (2). Ainsi, même au sein des recherches RIPH +, la difficulté de classement sur résumé était manifeste. Dans ces cas, la structure standard du résumé (introduction, méthode, résultats, discussion) apparaissait peu respectée, la méthode peu explicite, l'intervention imprécise. La classification de la typologie des thèses et donc la détermination de la catégorie de recherche à laquelle elles appartenaient était ainsi éminemment dépendante de la qualité des résumés. Ainsi, les données indispensables pour classer la recherche étaient d'ordre méthodologique et concernaient avant tout la temporalité du recueil des données, la nature détaillée de l'intervention et l'impact de la recherche sur la prise en charge des patients au cours de celle-ci.

Notre étude pilote portant sur un échantillon de 100 thèses a permis de classer effectivement 81 d'entre elles à partir de ces mêmes résumés. Parmi elles, seules 8 répondaient indiscutablement aux

critères de la recherche impliquant la personne humaine (RIPH) au sens de la loi Jardé. Si ces résultats étaient vérifiés à une plus grande échelle, 10% des thèses des internes de médecine générale pourraient être concernés par la loi Jardé. Ce résultat est bien en deçà des 65% prédits par le Collège National des Généralistes Enseignants (CNGE) en décembre 2016, à la parution des décrets d'application de la loi (19).

L'ampleur de cette différence pourrait être expliquée par le fait que l'estimation avait été réalisée avant la précision du champ de la loi par ses décrets d'application et arrêtés successifs (12) (13) (14) qui en restreignent le périmètre. Par ailleurs, notre étude pilote n'a porté que sur 100 résumés dont seuls 81 ont été classables, il est donc possible que cet échantillon ne soit pas représentatif de l'ensemble des thèses visées. Notre estimation était réalisée à partir de résumés alors que le CNGE avait produit la sienne à partir d'un échantillon de fiches de thèses des IMG sans préciser la méthode utilisée. Le choix des résumés était motivé par des raisons de faisabilité puisqu'eux seuls sont disponibles à l'échelle nationale et publique. Néanmoins, dans la grande majorité des cas (96,4%), les résumés ont permis de définir de façon consensuelle si les recherches entraient ou non dans le champ de la loi Jardé.

Un cadre juridique trop complexe

Les difficultés rencontrées lors du classement des recherches ne peuvent pas toutes être imputées à la qualité des résumés. En effet, certaines d'entre elles sont inhérentes aux termes de la loi elle-même. Les multiples ambiguïtés liées à la polysémie des termes employés laissent place à autant d'interprétations elles-mêmes variables d'un lecteur novice à un expert voire entre deux experts de CPP différents. D'après l'article L. 1121-4 « *en cas de doute sérieux sur la qualification d'une recherche au regard des trois catégories de recherches impliquant la personne humaine définies à l'article L. 1121-1, le CPP concerné saisit pour avis l'ANSM* ». Les décrets, arrêtés, et annexes précisant la loi Jardé n'étant pas exhaustifs, et les avis rendus par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), sorte de « jurisprudence » n'étant pas rendus publics, l'avis de nos experts ne peut être considéré que comme imparfait.

Les divergences de classement soulevées lors des délibérations concernaient majoritairement des éléments qui auraient pu faire passer les résumés de la catégorie (3) à (4). D'après l'article L 1121-1 du CSP, les recherches de la catégorie (3) sont « *Les recherches non interventionnelles dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic, de traitement ou de surveillance* ». Posant la question des critères d'une recherche purement « observationnelle », et de celles produisant des données générées

spécifiquement pour elle. Les « procédures supplémentaires » compatibles avec le maintien d'une recherche en catégorie (3), étaient difficiles à définir.

Des difficultés de classement existent également entre les catégories (2) et (4), occasionnant un reclassement dans notre étude. L'arrêté du 7 mai 2017, fixant la liste des recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique, reste ambigu. Ainsi, l'ajout d'*entretiens ou de questionnaires* peut faire basculer la recherche en catégorie (2) s'il est susceptible de « *mettre en jeu la sécurité de la personne ou conduire à la modification de sa prise en charge habituelle* ». Le même arrêté précise que l'ajout d'« *interventions* » et de « *consultations médicales, de soins infirmiers, de rééducation et/ou médicotecniques conformément au décret n° 2004-802 du 29 juillet 2004* », est compatible avec la classification de la recherche concernée en catégorie (2). Le rajout de tels actes, y compris à visée éducative, dans les prises en charge habituelles transformerait alors la recherche en RIPH, avec les conséquences en termes de responsabilités et de surcoût que cela implique. Par ailleurs, il conviendrait de clarifier la notion de « contrainte », le simple déplacement du sujet de son lieu de vie sur le lieu de l'étude doit-il impliquer la classification de celle-ci en RIPH interventionnelle ?

Trois thèses étaient difficiles à classer entre les catégories (1) ou (2). L'arrêté du 3 mai 2017 laisse au CPP la charge d'évaluer l'importance de la contrainte subie « (...) *au regard de l'âge, de la condition physique et de la pathologie éventuelle de la personne se prêtant à la recherche ainsi que de la fréquence, de la durée et des éventuelles combinaisons de ces interventions.* » (13). Le classement d'une même recherche pourrait donc varier d'un CPP à l'autre entre les catégories (1) et (2) pour un même protocole. Malgré les imprécisions de la loi, il revient néanmoins au chercheur de qualifier la typologie de sa recherche. Le décret du 9 mai 2017 exclut des RIPH des recherches qui « ne sont pas des recherches impliquant la personne humaine au sens du présent titre », et qui ne nécessitent alors ni l'accord du CPP, ni l'avis ou l'autorisation de l'ANSM. Il inclut les études « menées en sciences humaines et sociales, posant la question de la frontière entre la recherche en soins primaires et la recherche en sciences humaines et sociales qui reste à définir.

Un « hors champ » préoccupant à l'échelle de la recherche française en soins premiers

Parmi les 73 études « hors champ », 29 étaient des enquêtes de pratiques professionnelles et 25 des enquêtes d'opinion ou assimilées à des enquêtes déclaratives descriptives. Or ces deux sous-catégories, parce qu'elles interrogeaient des personnes vulnérables ou leurs aidants, recueillant des informations préjudiciables au respect de leur vie privée, soulevaient des problématiques éthiques non négligeables. Ce seraient donc trois-quarts des thèses classées « hors champ » qui justifieraient l'avis d'un comité d'éthique de la recherche, au regard des exigences internationales en la matière.

Notre étude pilote a donné lieu à la rédaction d'un article soumis à une revue médicale. Nous poursuivrons la réflexion alimentée par nos résultats dans la partie « réflexion générale » de ce mémoire.

Cinquième partie : Etude de validation d'un outil de classement de la recherche d'après la « loi Jardé » à destination des internes de médecine générale

Chapitre 1 : Objectif

Dans un souci pratique et de mise à disposition de la loi à destination du jeune chercheur, nous avons construit un outil de type algorithme. Ce travail a été rendu possible par l'impulsion du laboratoire d'éthique médicale de la faculté de médecine Paris Descartes, et les contributions de la faculté de médecine de Rennes et de l'ARS Bretagne à travers l'obtention d'une année-recherche. La définition que nous retiendrons pour l'algorithme est celle proposée par Serge Abiteboul, chercheur à l'INRIA (Institut national de recherche en informatique et en automatique), comme « *une séquence d'instructions utilisée pour résoudre un problème* » (87). Cet outil a été créé à destination des IMG dans le but de classer leur projet de thèse selon qu'il relève ou non de la loi Jardé. Ce travail, conduit avec le concours des DMG de Paris Descartes et Nantes, est une étude de validation d'un outil de classement construit sur la base du texte de loi et des derniers décrets et arrêtés en vigueur s'y rapportant au 1^{er} mai 2018 (et tenant compte des arrêtés du 12 avril 2018).

Au-delà d'une simple commande institutionnelle, il s'agissait de ne pas méconnaître des projets qui auraient pu porter préjudice aux sujets d'expérimentation et ne pas avoir été examinés en amont par un comité de protection des personnes, ou l'illégalité éventuelle de leur déroulement. M. Lacoste, président du CNCP (Conférence nationale des comités de protection des personnes), s'est montré favorable à la création de cet outil, et les DMG sollicités étaient demandeurs d'un tel outil validé.

La loi étant de plus en plus précise, notamment depuis la parution des nouveaux arrêtés d'avril 2018 qui délimitent plus clairement les catégories (2) et (3), nous avons ici testé notre troisième hypothèse : « La loi est suffisamment détaillée pour réaliser un outil de type algorithme qui permette aux IMG de classer leurs travaux de recherche ». Enfin, nous nous sommes interrogés sur la quatrième : « Le cadre légal actuel conduit au respect des principes internationaux de l'éthique de la recherche ».

Chapitre 2 : Méthode de l'étude de validation de l'outil de classement

Les fiches de thèses d'exercice des IMG soumises aux DMG de Rennes, de Nantes et de Paris Descartes ont été collectées et anonymisées. Les critères d'inclusion étaient les fiches de thèses validées par le DMG ou autorisant le début du travail de recherche de l'IMG, dans l'optique de la validation d'une thèse d'exercice, relevant de la discipline de médecine générale, depuis la parution des décrets

d'application de la loi Jardé (décembre 2016 - Avril 2018). Les doublons étaient exclus. Chaque fiche de thèse était anonymisée avant d'intégrer la base de données de référence. Les intitulés des thèses étaient extraits des fiches de thèses anonymisées et convertis en un fichier Microsoft EXCEL © constituant la base de classement anonymisée. La base de données anonymisées et le tableur de classement ne comportaient pas de donnée à caractère personnel. L'outil de classement à valider, de type arbre décisionnel « algorithme » avait été réalisé par l'IMG investigateur principal au cours de l'étude pilote précédente. Il permettait de classer 100% des résumés en RIPH +/RIPH – conformément au gold standard utilisé pour l'étude pilote. Il a été modifié à la parution des arrêtés en avril 2018 afin de les intégrer. Il comprenait 12 entrées toutes rédigées en se mettant à la place de l'interne qui évalue son propre projet, comme prévu pour l'utilisation optimale de l'algorithme « en vie réelle ». Ces entrées visaient à rendre le classement de la recherche possible par un IMG naïf du texte de loi, des arrêtés et décrets en le guidant pas à pas. Le calcul du nombre de fiches de thèses nécessaires (NTN) avait été réalisé à partir de l'étude pilote visant à estimer la prévalence des recherches impliquant la personne humaine au sens de la loi Jardé (RIPH+) menée auparavant. On estime la sensibilité de l'outil à 99% (bonne discrimination RIPH+/RIPH-), en revanche, la spécificité estimée est moins bonne avec un nombre plus élevé de faux positifs. On place la limite estimée de spécificité de notre outil à 95 %, sa sensibilité à 99%, on peut retenir un calcul du NTN à 215 (détails du calcul cf. tableau 2) (88). Nous avons décidé d'inclure 250 thèses avec une marge de sécurité liée à la parution de nouveaux arrêtés (avril 2018) dans l'intervalle de temps depuis l'étude pilote. Toutes les thèses ont été, dans un premier temps, classées avec l'algorithme en deux catégories RIPH+ ou RPH – selon qu'elles entraient ou non dans le champ de la loi Jardé, en aveugle par deux lecteurs, dont l'interne de médecine générale investigateur principal maîtrisant le texte de loi et ayant conçu l'algorithme, et un interne en médecine générale naïf du texte de loi et de l'algorithme. Toutes les 50 thèses, un point était fait sur les classements afin de déterminer si l'algorithme pouvait être amélioré. Si une modification était faite, tous les classements devaient être repris par les deux IMG, en aveugle, avec le nouvel algorithme afin de pouvoir retrouver le classement de l'IMG expert par l'IMG naïf via l'outil. Ce classement était appelé « IMG avec algorithme ». En cas de doute important sur sa réponse à la dernière entrée, l'IMG naïf devait classer la recherche RIPH +. Dans un second temps, (phase en cours) chaque fiche de thèse doit être classée par un expert (trois membres de CPP dont deux présidents et un membre ayant des compétences juridiques), indépendamment et en aveugle. Les classements indépendants des experts et celui de l'IMG avec l'algorithme seront comparés. Chaque divergence de classement sera discutée en réunion de concertation avec les experts afin d'obtenir un classement consensuel. Les classements identifiaient parmi les RIPH- celles qui concernaient des personnes humaines et posaient des questions éthiques au regard des principes éthiques internationaux de la recherche.

Chapitre 3 : Résultats partiels de l'étude de validation de l'outil de classement

Deux cent cinquante-sept (257) fiches de thèses ont été incluses, dont 117 rennaises, 101 parisiennes dont 4 doublons exclus et 41 nantaises dont un doublon exclu et une fiche de thèse angevine exclue car n'appartenant pas au DMG qui avait été sollicité (Nantes). L'algorithme a permis de classer 100% des fiches de thèses incluses.

La structure de l'algorithme (cf. Figure 3)

L'algorithme final utilisé pour le classement était composé de 12 encarts que nous appellerons aussi « entrées ». L'algorithme se déployait sur réponses binaires à chaque nouvel encart, et découlant du précédent et ce jusqu'à la réponse finale.

Les 12 « entrées » étaient :

- Mon étude concerne une personne morale (promoteur/ institution) ou un outil informatique hors logiciels de prescription et hors outil de mesure (et ne concerne donc pas la personne humaine physique / physiologique ou psychique)
- Les données ont déjà été recueillies
- Recherche rétrospective/ Revue de la littérature
- Enquête exclusivement déclarative
- Questionnaire standardisé validé dans littérature
- Mon questionnaire intervient après une modification provoquée de la prise en charge ou de la pratique ou des comportements habituels des sujets, que je veux évaluer.
- Pratiques, (critères décliné d'après le décret du 9 mai 2017) : Modalités d'exercice des professionnels de santé, Evaluation des pratiques d'enseignement dans le domaine de la santé.
- Enquêtes, (critères décliné d'après le décret du 9 mai 2017) : Enquête de satisfaction des patients ; Expérimentations en sciences humaines et sociales dans le domaine de la santé ; Enquête de satisfaction du consommateur sur des produits cosmétiques.
- Mon étude vise à développer les connaissances biologiques ou médicales.
- Mon étude comporte un recueil de données produites à des fins de soin OU de recherche (prélèvement / mesure / enregistrement...), qu'il soit effectué dans le cadre de la prise en charge habituelle ou en plus.
- Mon étude concerne un médicament, ou elle provoque lors de son déroulement une modification de la prise en charge habituelle des patients en termes de diagnostic, de traitement ou de surveillance.

- Ma question de recherche vise à évaluer : les mécanismes de fonctionnement de l'organisme humain (incluant sa psyché) normal ou pathologique ou l'efficacité / la sécurité de la réalisation d'actes ou d'utilisation ou administration de PRODUITS, conformément OU en dehors des recommandations en vigueur dans un but de diagnostic de traitement ou de prévention d'états pathologiques.

L'algorithme n'a subi qu'une seule étape de modification en deux opérations à l'issue du classement des 50 premières fiches de thèses. La première précisait les exceptions « outil informatique » (qui ne doit pas être un logiciel de prescription ni un outil de mesure), et qui portait à confusion. La seconde consistait à modifier le chemin d'entrée en RIPH + en arrivant de la vignette « mon questionnaire intervient après une modification provoquée de la prise en charge ou de la pratique ou des comportements habituels des sujets que je veux évaluer » vers la vignette rappelant la loi : « mon étude (...) provoque lors de son déroulement une modification de la prise en charge habituelle des patients en termes de diagnostic, de traitement ou de surveillance » classant dans ce cas en RIPH + immédiatement.

Classement RIPH +/ RIPH – (cf. tableau 2)

1) Prévalence RIPH + sur fiches de thèses avec l'algorithme (voir tableau 2)

Parmi les 117 fiches de thèses rennaises classées on comptait 11 (9%) RIPH +, 2 (2 %) fiches avaient été classées RIPH + car l'IMG naïf avait choisi « doute » à la dernière entrée de l'algorithme. Pour rappel, la dernière entrée de l'algorithme était : « *ma question de recherche vise à évaluer : les mécanismes de fonctionnement de l'organisme humain (incluant sa psyché) normal ou pathologique ; ou l'efficacité / la sécurité de réalisation d'actes ou d'utilisation ou administration de produits, conformément ou en dehors des recommandations en vigueur dans un but de diagnostic de traitement ou de prévention d'états pathologiques* ». De plus, 106 (91%) fiches étaient classées RIPH- dont 44 (42%) interrogeaient les valeurs énoncées par les textes fondateurs en matière d'éthique de la recherche d'après les IMG.

Parmi les 97 fiches de thèses parisiennes classées on comptait 27 (28%) RIPH +, 8 (8%) fiches avaient été classées RIPH + car l'interne avait choisi « doute » à la dernière entrée de l'algorithme. Ainsi que 70 (72%) RIPH- dont 46 (66%) interrogeaient les valeurs énoncées par les textes fondateurs en matière d'éthique de la recherche d'après les IMG.

Parmi les 39 fiches de thèses nantaises classées, on comptait 5 (13%) RIPH +, 1 (3%) fiche avait été classée RIPH + car l'interne avait choisi « doute » à la dernière entrée de l'algorithme. Ainsi que 34

(87%) RIPH- dont 20 (59%) interrogeaient les valeurs énoncées par les textes fondateurs en matière d'éthique de la recherche d'après les IMG.

Au total, parmi les 253 fiches de thèses classées, on comptait 43 (17%) RIPH +, 11 (4%) fiches avaient été classées RIPH + car l'interne avait choisi « doute » à la dernière entrée de l'algorithme. Ainsi que 210 (83%) RIPH- dont 110 (52%) interrogeaient les valeurs énoncées par les textes fondateurs en matière d'éthique de la recherche d'après les IMG.

2) IMG avec algorithme versus experts

Compte tenu de la temporalité décalée de notre seconde étude avec la parution de nouveaux arrêtés à intégrer (et par les experts et par l'IMG investigateur principal), cette étape est en cours. A l'heure actuelle, les experts n'ont pas encore rendu leurs classements auxquels seront comparés ceux des IMG et les divergences discutées. Le calcul des indices informationnels en découlera ainsi que sa validation potentielle.

Chapitre 4 : Discussion sur les premiers résultats de l'étude de validation

Une prévalence de RIPH + différente de celle estimée par l'étude pilote

La prévalence des RIPH + estimée avec l'algorithme était légèrement supérieure (17%) à celle de notre étude pilote (10%). Une comparaison stricte avec l'étude pilote n'est pas possible depuis la parution des nouveaux arrêtés d'avril 2018 qui a conduit à la fois au changement de l'algorithme initialement conçu lors du classement des résumés, mais aussi à celui du gold standard. Néanmoins, il est intéressant de tenter de les expliquer. La prise en compte des arrêtés d'avril 2018, notamment celui fixant la liste des recherches mentionnées au 3° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique, a ouvert à plus d'étude l'interprétation de la RIPH faite par l'IMG investigateur. Dorénavant, il n'était plus permis de considérer comme « hors champ » une simple enquête dont l'apport en termes d'augmentation des connaissances biologiques et médicales était douteux. Onze fiches (4%) ont été classées RIPH+ par excès, « doute » sur le fait qu'elles répondent ou non au dernier encart. Cette ultime proposition « *ma question de recherche vise à évaluer : les mécanismes de fonctionnement de l'organisme humain (incluant sa psyché) normal ou pathologique ou l'efficacité / la sécurité de réalisation d'actes ou d'utilisation ou administration de produits, conformément ou en dehors des recommandations en vigueur dans un but de diagnostic de traitement ou de prévention d'états pathologiques* » semble être au cœur des difficultés de classement. Cela explique que cette entrée se

trouve être la dernière de l'algorithme, l'IMG ayant procédé par élimination jusque-là. Restaient « hors champ » celles pour lesquelles aucun doute n'était soulevé.

Malgré l'effort affiché et la volonté de clarification des textes, notamment concernant les RIPH 2 et 3 avec les derniers arrêtés d'avril 2018 le législateur a tenté de lever des zones d'ombre, la définition même de la RIPH n'a pas été précisée depuis le décret du 9 mai 2017 et pose les plus grands problèmes d'interprétation à l'origine du classement : quand peut-on considérer qu'une recherche « augmente les connaissances biologiques et médicales » ? Que sont les « connaissances médicales » en médecine générale dont le champ mal délimité recoupe largement celui des sciences humaines et sociales ?

De plus, l'algorithme vise à classer RIPH + ou RIPH – avec la meilleure sensibilité, c'est-à-dire le moins de faux-négatifs possible. Il est probable que les experts classeront moins de fiches de thèse en RIPH + que l'algorithme mais, si la spécificité doit être acceptable, les enjeux légaux et humains exigeant une sensibilité maximale.

L'inclusion des fiches de thèses de plusieurs facultés de médecine différentes réduit l'effet centre, cependant la prévalence de RIPH + n'était pas la même en fonction des facultés. De fait, à Nantes sur 39 fiches de thèse classées, on comptait seulement 5 RIPH +. A Rennes, sur 117 fiches de thèses classées 11 étaient RIPH + ; alors qu'à Paris V sur 97 fiches classées, 27 étaient des RIPH +. En effet, les recherches menées par les IMG parisiens pour leur thèse étaient souvent intégrées dans des projets d'envergure et visaient d'avantage que les fiches de thèses de Rennes et Nantes à augmenter les connaissances biologiques ou médicales.

La temporalité de la parution des derniers arrêtés précisant la loi en définissant les contours des catégories 2 et 3 est très récente (avril 2018). Il est possible que la doctrine, (la « jurisprudence ») à travers les interprétations à l'usage de ces textes, diffère légèrement de celle de nos investigateurs. Néanmoins, un commentaire des arrêtés est mené en parallèle de ce mémoire. Il est réalisé par notre expert juriste ainsi que la directrice de ce mémoire et l'IMG investigateur principal concepteur de l'outil. Cela afin d'avoir une interprétation des textes la plus réfléchie possible et d'envisager un maximum d'éventualités.

Sur la structure de l'algorithme

Le premier et le second encarts visaient à cerner le champ de la recherche « impliquant la personne humaine » au sens de la loi. Ainsi en étaient exclues d'emblée les recherches concernant des personnes morales (promoteurs/ institution) et les recherches portant sur des outils informatiques qui ne soient pas des logiciels de prescription ou des outils de mesure (qui eux pourraient impliquer la personne humaine). De même les recherches rétrospectives sur données déjà recueillies sont de facto classées « RIPH -> », comme mentionné explicitement par le législateur dans le décret du 9 mai 2017 : « Ne sont

pas des recherches impliquant la personne humaine au sens du présent titre les recherches ayant une finalité d'intérêt public de recherche, d'étude ou d'évaluation dans le domaine de la santé conduites exclusivement à partir de l'exploitation de traitement de données à caractère personnel » (14)

Tout recueil de données produites à des fins de soin ou de recherche, qu'il soit effectué dans le cadre de la prise en charge habituelle des sujets d'expérimentation ou non, était susceptible de conduire au classement « RIPH + ». Cela à condition qu'en sus l'étude concernât un médicament (phase de test ou de suivi en pharmacovigilance par exemple) ou qu'elle provoquât, lors de son déroulement, une modification de la prise en charge habituelle des patients en termes de diagnostic, de traitement ou de surveillance. Si ce n'était pas le cas, il fallait que « ma question de recherche vise à évaluer : les mécanismes de fonctionnement de l'organisme humain (incluant sa psyché) normal ou pathologique ; ou l'efficacité ou la sécurité de réalisation d'actes ou d'utilisation ou administration de produits, conformément ou en dehors des recommandations en vigueur dans un but de diagnostic de traitement ou de prévention d'états pathologiques », pour être classé RIPH+.

Une enquête exclusivement déclarative avait moins de chance d'être constitutive à elle seule d'une RIPH +, ce pourquoi un encart la séparait d'un recueil de données autre quel qu'il soit. En revanche un questionnaire validé dans la littérature, utilisé au cours d'une enquête exclusivement déclarative, pouvait relever de RIPH+ s'il concernait un médicament ou si l'étude provoquait lors de son déroulement une modification de la prise en charge habituelle des sujets de recherche. Si ce n'était pas le cas, ce type de travail ne rejoignait la catégorie RIPH + que si « ma question de recherche vise à évaluer : les mécanismes de fonctionnement de l'organisme humain (incluant sa psyché) normal ou pathologique ; ou l'efficacité ou la sécurité de réalisation d'actes ou d'utilisation ou administration de produits, conformément ou en dehors des recommandations en vigueur dans un but de diagnostic de traitement ou de prévention d'états pathologiques ». Idem s'il s'agissait d'une enquête exclusivement déclarative, sans questionnaire validé dans la littérature mais intervenant après une « modification provoquée de la prise en charge ou de la pratique ou des comportements habituels des sujets » que l'étude visait à évaluer.

Il s'agissait ici de la seule traduction de l'évaluation du risque dans cet algorithme : il n'est ainsi pas évalué mais envisagé : le « changement » induit par la recherche pourrait représenter un risque pour le sujet d'expérimentation, qu'il ne faudrait pas méconnaître.

L'encart « pratiques » était décliné en deux propositions clairement définies par le décret du 9 mai 2017 « modalités d'exercice des professionnels de santé, évaluation des pratiques d'enseignement dans le domaine de la santé » comme ne relevant pas de la recherche impliquant la personne humaine « au sens du présent titre ». De même pour l'encart « enquêtes », décliné en « enquête de satisfaction des patients, expérimentations en sciences humaines et sociales dans le domaine de la santé, enquête

de satisfaction du consommateur sur des produits cosmétiques », également mentionnées expressément dans le même décret, classées de facto RIPH -.

Toute enquête déclarative ne correspondant pas à celles décrites précédemment était renvoyée à l'entrée « Mon étude vise à développer les connaissances biologiques ou médicales », et le cas positif renvoyait vers « ma question de recherche vise à évaluer : les mécanismes de fonctionnement de l'organisme humain (incluant sa psyché) normal ou pathologique ; ou l'efficacité ou la sécurité de réalisation d'actes ou d'utilisation ou administration de produits, conformément ou en dehors des recommandations en vigueur dans un but de diagnostic de traitement ou de prévention d'états pathologiques », à savoir la définition même d'une RIPH. Dans le cas contraire, la recherche était classée RIPH -.

En cas de doute important sur sa réponse la dernière entrée, l'IMG naïf devait classer la recherche RIPH +. En effet, il n'est pas souhaitable qu'un projet de recherche arrivé à ce stade de l'algorithme puisse être classé à tort RIPH -. Cependant, cette même définition des RIPH était très difficile à appréhender et à interpréter, c'était le point de discussion majeur lors des divergences de classement rencontrées entre les deux internes, et dans la phase de recherche précédente, entre experts et interne et même entre experts. La loi Jardé et la loi Huriet auparavant se sont toutes deux déjà vu reprocher leur manque de clarté (70) (11) (16) (89).

Sixième partie : discussion générale au regard des deux études

Chapitre 1 : Peu de recherches d'IMG concernées par la loi

Contrairement aux premières estimations, les résultats de notre étude pilote, s'ils sont à confirmer par une étude de plus large ampleur sur fiches de thèses, suggèrent pour répondre à la première hypothèse formulée au début de ce mémoire que seulement 10% des thèses des IMG requièrent l'avis préalable d'un CPP d'après la loi Jardé, dans le cadre du périmètre défini par les arrêtés et décrets au 1^{er} janvier 2018. Dans notre étude, la proportion de recherches classée RIPH –, mais posant des questions éthiques au regard des principes de l'éthique internationale de la recherche, était élevée (environ 70% des RIPH-).

Dans une finalité de production de connaissances, et d'élargissement du champ de la loi à la recherche non interventionnelle, l'exposé des motifs de la proposition de loi relative aux recherches sur la personne mentionnait que le texte visait à « donner un cadre unique à toute recherche sur l'être humain, comportant en facteur commun l'avis obligatoire du comité de protection des personnes » (73). Depuis, le législateur a réduit drastiquement le champ des « recherches impliquant la personne humaine au sens de la loi Jardé ». Le décret n° 2017-884 du 9 mai 2017 modifiant certaines dispositions réglementaires relatives aux recherches impliquant la personne humaine précise la définition d'une RIPH (Art. R. 1121-1.-I.-) : « *Sont des recherches impliquant la personne humaine au sens du présent titre les recherches organisées et pratiquées sur des personnes volontaires saines ou malades, en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales qui visent à évaluer : 1° Les mécanismes de fonctionnement de l'organisme humain, normal ou pathologique ; 2° L'efficacité et la sécurité de la réalisation d'actes ou de l'utilisation ou de l'administration de produits dans un but de diagnostic, de traitement ou de prévention d'états pathologiques* ».

Le même décret dispose que « *ne sont pas des recherches impliquant la personne humaine au sens du présent titre les recherches qui, bien qu'organisées et pratiquées sur des personnes saines ou malades, n'ont pas pour finalités celles mentionnées au I, et qui visent : 1° Pour les produits cosmétiques, conformément à leur définition mentionnée à l'article L. 5131-1, à évaluer leur capacité à nettoyer, parfumer, modifier l'aspect, protéger, maintenir en bon état le corps humain ou corriger les odeurs corporelles ; A effectuer des enquêtes de satisfaction du consommateur pour des produits cosmétiques ou alimentaires ; A effectuer toute autre enquête de satisfaction auprès des patients ; A réaliser des expérimentations en sciences humaines et sociales dans le domaine de la santé. 2° Ne sont pas des*

recherches impliquant la personne humaine au sens du présent titre les recherches qui ne sont pas organisées ni pratiquées sur des personnes saines ou malades et n'ont pas pour finalités celles mentionnées au I, et qui visent à évaluer des modalités d'exercice des professionnels de santé ou des pratiques d'enseignement dans le domaine de la santé. 3° Ne sont pas des recherches impliquant la personne humaine au sens du présent titre les recherches ayant une finalité d'intérêt public de recherche, d'étude ou d'évaluation dans le domaine de la santé conduites exclusivement à partir de l'exploitation de traitement de données à caractère personnel (...). ». Ainsi, le législateur admet que sous certaines conditions, il existe des recherches qui impliquent des personnes mais qui ne sont pas concernées par la loi RIPH. Ouvrant un « hors champ » juridique aux cas-frontières et mettant à nouveau en péril l'accès à une publication d'un grand nombre de travaux. L'objectif d'élargissement des validations de projets de recherche par les CPP visant initialement à permettre la publication des recherches non interventionnelles par les chercheurs (89), et à la protection des participants, est remis en question.

En partant d'un texte de loi qui visait à sa conception à favoriser le développement de la recherche en France, les modifications et réorientations successives ont conduit à un texte qui isole la recherche interventionnelle réalisée par des médecins et des professionnels de santé. Cela en perpétuant l'exclusion des champs de la psychologie comportementale et des sciences humaines et sociales notamment. En occultant la recherche médicale placée à la frontière et qui est présente dans les thèses d'IMG d'après notre étude, cette loi ne favorise pas le développement de la recherche en soins primaires dans des conditions optimales d'éthique de la recherche.

Dans ces conditions, la problématique de la garantie de protection de la personne humaine demeure entière. Comme réponse à notre seconde hypothèse, la recherche menée par les IMG pour leur thèse pose des questions concernant l'éthique de la recherche en ce qu'elle concerne des personnes humaines directement ou indirectement, dont le consentement doit être recherché, l'information délivrée, des populations vulnérables protégées ou encore qu'elle induit un risque de stigmatisation par exemple. La plupart des IMG annoncent dans leur fiche de thèse qu'ils projettent de recueillir le consentement des personnes, ou de réaliser une demande à la CNIL pour leur base de données. Toutefois, il n'est pas fait mention de l'information ni de la vulnérabilité des personnes et encore moins du bienfondé de la recherche à cet égard dans leurs fiches de thèses actuellement.

Ainsi, malgré l'intention initiale de modernisation et de simplification du cadre juridique de la RIPH, et les derniers arrêtés parus en avril 2018 (78) (79) qui visent à définir les contours des catégories (2) et (3), des zones d'ombres persistent. Le dispositif actuel ne permet pas à toutes les recherches d'être évaluées par un comité d'éthique de la recherche compétent. La loi française ne permet donc pas à l'heure actuelle et en l'état d'assurer le respect des règles de l'éthique internationale de la recherche par les chercheurs français.

Chapitre 2 : Un cadre juridique difficile à manier

Les difficultés de classement rencontrées lors de notre étude pilote puis du classement avec l'algorithme provenaient essentiellement des difficultés d'interprétation du texte de loi liées au flou juridique.

Des définitions imprécises

Le texte du 5 mars 2012 est venu remplacer la loi n°88-1138 du 20 décembre 1988, dite loi « Huriet », relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. Ainsi les termes « *protection des personnes* » ont disparu au profit de « *impliquant la personne humaine* ». La définition proposée par le dictionnaire du Larousse pour le verbe « impliquer » est : « *attribuer à quelqu'un une part de responsabilité dans une affaire fâcheuse* ». S'il distinguait trois catégories de recherches, ce texte ne donnait pas en 2012 de définition de ce qu'était une recherche « impliquant » la personne humaine. La proposition de « *loi relative aux recherches sur la personne* », dans sa version initiale en première lecture à l'Assemblée nationale en 2009 (73) ne comportait pas le terme « impliquant » dans son titre. Il lui a été ajouté en novembre 2009, suite au rapport de la sénatrice Marie Thérèse Hermange (16), après la première lecture du sénat (90). Ce terme était vraisemblablement inspiré de la Déclaration d'Helsinki (45) et permettait de replacer la personne humaine comme « sujet » et non comme « objet » de recherche comme pouvait le laisser entendre le texte précédent (« *recherche portant sur la personne* »). Le qualificatif de personne « humaine » a été ajouté à la même occasion (90), permettant au sens du législateur français (16), d'exclure les personnes morales et l'embryon, et d'inclure les recherches sur des personnes décédées. La Déclaration d'Helsinki concerne quant à elle la recherche médicale impliquant des « *human subjects* » depuis 1975 (91), traduit par « êtres humains » dans sa version française depuis 2008 (45).

Le décret du 9 mai 2017 a précisé la définition de la RIPH par un énoncé de caractéristiques positives et négatives, de façon non exhaustive. Ainsi, les RIPH sont « *les recherches organisées et pratiquées sur des personnes volontaires saines ou malades, en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales qui visent à évaluer : les mécanismes de fonctionnement de l'organisme humain, normal ou pathologique ; l'efficacité et la sécurité de la réalisation d'actes ou de l'utilisation ou de l'administration de produits dans un but de diagnostic, de traitement ou de prévention d'états pathologiques.* » (14) (CSP, art. R. 1121-1). Cet article rappelle celui de la déclaration d'Helsinki qui au 6° dispose que « *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 » (44).

Néanmoins, les recherches qui n'impliquent pas la personne humaine au sens de la loi du 5 mars 2012 ne sont pas définies. Celles-ci sont exclues du dispositif d'examen par les CPP dès lors qu'elles « n'augmentent pas les connaissances biologiques et médicales » stricto sensu. A nouveau l'interprétation est victime du texte lui-même : quelles sont les limites du champ des « connaissances biologiques et médicales » ? Les connaissances médicales en médecine générale, compte tenu de la définition de son champ disciplinaire (83) excluent-elles les études à la frontière des sciences humaines et sociales ? Comment définir le champ des connaissances médicales en médecine générale et dans les autres disciplines telles que la psychiatrie ou la santé publique par exemple ?

De plus, « l'intervention » est en elle-même source d'interprétations et d'incompréhension. Malgré les tentatives de clarification et de précision par les arrêtés, ces derniers ne peuvent pas être exhaustifs et les caractéristiques du concept d'intervention telles que définies par le législateur se révèlent trop floues à l'usage.

Enfin, « l'innovation » promise par la loi Jardé n'est plus si évidente. En effet, cette première condition intangible « d'augmenter les connaissances biologiques et médicales » rappelle la qualification « recherches biomédicales » utilisée précédemment par la loi Huriet en 1988, comme simplement reformulée. De plus, une grande partie des recherches non interventionnelles sont toujours exclues du champ de la loi Jardé et ne sont donc pas concernées par l'examen d'un CPP, restant en marge des publications internationales.

De précisions législatives successives en glissements inter-catégoriels

Dans cette lutte entre nouveauté et immobilisme, l'arrêté de décembre 2016 (92) abrogé par celui de mai 2017 (13) prévoyait des recherches en catégorie (2) qui avaient disparu du texte en mai 2017 pour réapparaître dans l'arrêté d'avril 2018 en catégorie (3) (79). En 2016, certains prélèvements d'échantillons biologiques pouvaient être en catégorie (2) alors qu'ils avaient été effectués à l'occasion du soin (12). Dorénavant, la catégorie (2) concerne les prélèvements effectués « *spécifiquement pour la recherche* » (78), déclassant les autres, dont le « *recueil supplémentaire et minime d'éléments ou de produits du corps humain effectué, à l'occasion d'un prélèvement de ces éléments et produits réalisé dans le cadre du soin, pour les besoins spécifiques de la recherche* » en catégorie (3). L'usage secondaire pour les besoins de la recherche des prélèvements exclusivement effectués dans le cadre du soin est désormais exclu des recherches impliquant la personne humaine. Les conséquences d'un tel changement de catégorie impliquent essentiellement des différences en termes de recueil du

consentement, de dossier d'examen et d'assurance. De plus, les « soins courants » qui avaient disparu du texte de loi en 2012 sont réapparus à l'occasion de l'arrêté d'avril 2018 précisant les contours de la catégorie (3) sous la forme « *d'intervention(s) de pratique courante* » (79). Au-delà d'une impression de déjà-vu, ce glissement législatif vers des catégories moins contraignantes, est à opposer au durcissement de l'encadrement d'autres recherches. Pour exemple, les infirmiers pourront à l'avenir réaliser des recherches interventionnelles à risques et contraintes minimales (2) « *dans le respect des dispositions encadrant l'exercice de leur profession, si les actes pratiqués au cours de la recherche ne nécessitent pas la présence d'un médecin* » (78).

En sus, la grande nouveauté des arrêtés de 2018 est l'introduction en catégorie (3) dite « recherches non interventionnelles », de recherches « qui comportent un ou plusieurs actes ou procédures réalisés conformément à la pratique courante » (79). Ainsi « *l'écouvillonnage superficiel de la peau, du nez, du conduit auditif, de la cavité buccale incluant l'oropharynx, de l'orifice anal et des stomies* » ; ou encore « *le recueil d'éléments (...) qui ne présente aucun caractère invasif et qui ne sont pas prélevés dans le cadre du soin : salive, glaire, urine, selles, sperme, méconium, lait maternel, colostrum, poils, cheveux, ongle, sueur* » ; ou le « *recueil de données électro physiologiques sur matériel implanté ou en cours d'implantation pour le soin* » font dorénavant partie des RIPH de catégorie (3) (79).

Des termes et appellations portant à confusion

Ainsi, l'appellation de la catégorie (3) telle que définie par l'article 1121-1 du CSP devient inadéquate, compliquant un peu plus encore la compréhension des textes. Il paraîtrait plus juste de requalifier cette catégorie (3) comme « recherches interventionnelles sans risque » (et non plus « recherches non interventionnelles »).

De plus, comme indiqué précédemment, les termes « impliquant la personne humaine » méritent des précisions pour ne pas être dénués de sens. En effet, les recherches « n'impliquant pas la personne humaine au sens de la loi Jardé » peuvent être classées ainsi pour plusieurs raisons. Le plus souvent parce qu'elles sont menées à partir de données déjà recueillies et n'impliquent « qu'indirectement la personne humaine ». Ou parce qu'elles n'augmentent pas les connaissances biologiques ou médicales à proprement parler. Un intitulé plus transparent comme « loi relative à la recherche impliquant *directement* la personne humaine et susceptible d'augmenter les connaissances biologiques ou médicales », pourrait être plus proche des recherches réellement concernées par la loi.

Chapitre 3 : L'algorithme : portée, utilité, limites

La construction et la validation de cet algorithme, bien que l'outil en lui-même ne permette pas de rendre la recherche « plus éthique » est utile pour plusieurs raisons. Il s'agit de permettre aux IMG de

savoir si leur travail relève de l'examen par un CPP ou non et ainsi d'éviter toute situation d'illégalité. Et par ailleurs, de leur permettre de savoir s'ils auront besoin de souscrire à une assurance ou non. Notre algorithme ne contient aucune entrée « éthique », en effet aucune valeur humaine n'est directement interrogée. Il ne mentionne pas même la première exigence formulée par le code de Nuremberg (1) : le consentement libre et éclairé. S'il impose pour classer une recherche RIPH + que celle-ci « augmente les connaissances biologiques et médicales », il ne préjuge pas de l'intérêt de la recherche, de la capacité de la méthodologie choisie à répondre à la question posée, ni de la vulnérabilité des personnes interrogées ou étudiées, comme préconisé par la déclaration d'Helsinki (2). En aucun cas cet outil ne peut être considéré comme une garantie du respect des valeurs éthiques de la recherche internationale édictée dans les textes de référence.

A cela, on pourra opposer que ce n'est pas la mission qui était la sienne. En effet cet outil ne sert pas à discriminer une recherche « éthique » d'une recherche qui ne le serait pas. Il a vocation à aider l'IMG à se repérer dans la norme législative afin de discriminer les travaux qui rentrent dans le champ de la loi sur la recherche impliquant la personne humaine des autres. Il ne s'agit que d'un outil de classement à visée normative légale sans aucune fonction « éthique ».

Pour autant, cela ne signifie pas que cet outil soit « contraire à l'éthique » en lui-même. D'une part, il permet à l'étudiant de ne pas risquer de mener un travail illégal. D'autre part, le jeune chercheur qui aura classé son projet de recherche via l'algorithme pourra s'engager sur la voie de la protection des personnes en soumettant son protocole à un examen par un CPP le cas échéant. L'algorithme est utile en complément de ce chemin de réflexion indispensable, comme accompagnement pas à pas dans une mise à disposition de l'esprit de la loi, pour indiquer les conditions de licéité de la recherche. Il peut au mieux inciter l'IMG à souscrire à une assurance dédiée et à déclarer ses données à la CNIL.

Au-delà d'un outil normatif visant à reconnaître les cas où la loi s'applique, notre algorithme n'a pas vocation à permettre de perpétuer une pratique de recherches exempte du respect des valeurs portées par les textes internationaux fondateurs de l'éthique de la recherche. Le mésusage qui pourrait en être fait par les chercheurs consisterait à s'en servir afin de savoir comment éviter les contraintes inhérentes à une catégorie de recherche prévue par la loi, en particulier en adoptant une stratégie inspirée par l'algorithme qui classe directement « hors champ » la recherche menée.

D'autre part, des risques sont pris lorsqu'à force de procédures normatives, l'attention des chercheurs est focalisée sur le respect des lois parfois au détriment d'une réflexion d'ordre éthique sur la recherche qu'ils mènent.

De nombreux travaux concernant la personne humaine, s'ils ne « impliquent » pas au sens de la loi Jardé posent des questions éthiques en terme de consentement, de vulnérabilité ou encore d'intérêt de la recherche. Or la recherche, si elle est ne relève pas du champ de la loi Jardé, est à l'heure actuelle légalement conduite sans obligation d'avis d'un comité d'éthique de la recherche quel qu'il soit. Si le

chercheur a une volonté de publication, il sera alors contraint de demander l'avis d'un comité autre que le CPP et qui n'est pas explicitement prévu par le législateur. Dans le cas contraire, sans préoccupation de publication, seule la loi dite « CNIL » s'appliquera pour la protection des données. Notre algorithme ne « rattrape » pas ces recherches et ne les identifie pas. La loi française ne permet pas à l'heure actuelle et en l'état d'assurer le respect des règles de l'éthique internationale de la recherche par les chercheurs français.

La catégorie des recherches « RIPH - et posant des questions éthiques » a pu être identifiée comme bel et bien présente et problématique en elle-même. Son existence étant matérialisée, elle suggère la nécessité que ces recherches puissent bénéficier de l'examen de comités de la recherche compétents, structures possiblement différentes des CPP et dont les qualifications et attributions restent à imaginer.

Chapitre 4 : Normativité et exigences de l'éthique internationale de la recherche

Ecart entre la loi française et la Déclaration d'Helsinki

Après examen des textes, il apparaît que la loi sur la recherche impliquant la personne humaine telle qu'elle existe aujourd'hui ne fait que reprendre les points de la déclaration d'Helsinki. Lorsque la recherche « implique la personne humaine » au sens de la loi Jardé, la plupart des standards vont être appliqués. Néanmoins, la loi française omet certains points de la déclaration d'Helsinki.

La loi française est intitulée « *relative à la recherche impliquant la personne humaine* », en s'inspirant de la Déclaration d'Helsinki de l'AMM (44), elle-même intitulée « *Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains* ». L'article 6° de la déclaration d'Helsinki est repris par le législateur français, il affirme de façon non limitative que « *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)* ». L'Assemblée médicale mondiale précise à l'article 8 que « *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* ». L'article 10° a une visée coercitive : « *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.* » Le même article dispose que « *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 ». Or, certains points de la Déclaration d'Helsinki manquent à la loi française. Par exemple, à l'article 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 (...)* ». En France, l'arrêté du 25 mai 2016 dispose que « *[les écoles doctorales] veillent à ce que chaque doctorant reçoive une formation à l'éthique de la recherche et à l'intégrité scientifique* » (93). Pourtant les formations à l'éthique restent rares dans les universités, manquant à de nombreux chercheurs qui, par ailleurs, ne sont pas toujours issus d'une école doctorale. De plus, l'article 22 de la Déclaration prévoit que les protocoles devraient « *contenir une déclaration sur les enjeux éthiques en question et indiquer comment les principes de la présente Déclaration ont été pris en considération* ». Ce qui n'est pas le cas de la loi relative à la recherche impliquant la personne humaine en France.

Au sujet des populations ou groupes « vulnérables », la disposition de l'article 19° de la Déclaration était celle qui questionnait le plus fréquemment les projets RIPH- dans nos études mais qui n'apparaît pas dans la loi Jardé. Elle précise que « *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* ». Ce principe fondamental est également repris par le CIOMS dans sa ligne directrice n° 4 au sujet de l'évaluation des bénéfices individuels potentiels et risques de la recherche (7) : « *les résultats de la recherche pourraient alors stigmatiser un groupe ou exposer ses membres à la discrimination. Les modalités prévues pour ce type de recherche doivent (...) minimiser les risques pour les groupes, (...) en publiant les données obtenues d'une façon qui respecte les intérêts de tous les individus concernés* ». De nombreuses recherches « hors champ » parmi celles que nous avons classées, posaient cette problématique.

Concernant le rôle des comités d'éthique de la recherche prévus par la Déclaration, à l'article 23°, « *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* ». Les « omissions » des principes énumérés dans la loi française constituent donc de véritables manquements à la Déclaration d'Helsinki. Le même article (23°) dispose que « *le comité doit avoir un droit de suivi sur les recherches en cours* », dans une optique d'évaluation dynamique, qui n'est pas prévue dans les missions et attributions des CPP français qui rendent à ce jour un avis statique.

Enfin, à l'article 32° de la Déclaration, il est précisé au sujet des échantillons biologiques humains « *(...) et données contenues dans les bio banques ou des dépôts similaires, les médecins doivent solliciter le consentement éclairé pour leur analyse, stockage et/ou réutilisation. (...), (si le recueil du consentement*

est impossible), la recherche peut être entreprise uniquement après évaluation et approbation du comité d'éthique de la recherche concerné ». Or le dernier arrêté d'avril 2018 fixant les recherches de la catégorie 3° a exclu les échantillons biologiques humains effectués dans le cadre du soin des RIPH « *Sont exclus les prélèvements exclusivement effectués dans le cadre du soin et relevant des articles L. 1211-2, L. 1131-1- 1 et L. 1245-2 du code de la santé publique* ». Ainsi en France, les CPP n'examineront plus les protocoles des recherches portant sur ce type d'échantillons, ne permettant pas de satisfaire à cette occurrence.

En l'état, le texte de loi français ne satisfait pas à l'ensemble des exigences de ce texte fondateur, bien qu'il en soit largement inspiré.

A propos des recherches en dehors du cadre de la loi française

D'après les résultats de notre étude pilote, 90% des recherches menées par les IMG sont classées hors champ de la loi Jardé et ne disposent donc pas de possibilité d'examen de leur protocole explicitement prévue par le législateur. Ainsi, sauf à demander l'avis d'un comité d'éthique auto-constitué, ils ne sauront pas s'ils respectent ou non les principes de la déclaration d'Helsinki. De plus, toujours dans le cas de ces recherches en dehors du champ de la loi, pour celles qui concernent des personnes, aucune autorité n'est chargée de vérifier qu'il y aura bien eu consentement pour autre chose que les données recueillies (ce dont la CNIL se charge). Il n'y a rien de prévu par le législateur quant à l'information des personnes sur ce qui va leur être demandé (déplacements, type de question, protection de la vie privée, motif de la recherche, etc.). Des recommandations fortes de la Déclaration d'Helsinki pourraient être transgressées en l'absence de regard extérieur sur ces recherches.

Pour exemple, à l'article 27° au sujet du consentement, la Déclaration prévoit que « 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 (...) ». La vérification de cet impératif éthique n'est pas prévue par le législateur en France pour les recherches « hors champ ». Or l'existence d'un lien de subordination n'est pas rare dans le cas de recherches menées par les internes pour leurs thèses. Cela notamment à l'occasion de recherches portant sur leurs collègues, pouvant être commandées par un chef de service ou de spécialité par exemple.

Notre algorithme discrimine par classement les recherches qui doivent être examinées par un CPP, mais pour les autres nous ne disposons d'aucun outil permettant d'identifier celles qui posent des questions éthiques. Dans les conditions actuelles, et parmi l'ensemble des RIPH - qui ne sont pas toutes concernées, force est d'admettre qu'elles resteront invisibles. Ces recherches sont constitutives d'une véritable « boîte noire » de la recherche « hors champ » qui s'étend bien au-delà de la discipline de

médecine générale et mérite d'être analysée afin de proposer des alternatives tangibles avant incident.

Un outil normatif d'aide à l'éthique de la recherche pour les IMG

Néanmoins, à la frontière d'une éthique procédurale normative, la mise au point de fiches de thèses tenant compte des principes internationaux de l'éthique de la recherche pourrait être souhaitable. D'une part, elle renseignerait les critères fondamentaux énoncés par les textes fondateurs en matière d'éthique de la recherche, à savoir l'information, le consentement, la justification de la recherche et de la méthodologie envisagée, ses risques prévisibles, l'état préalable des connaissances, la vulnérabilité de la population estimée, la balance bénéfice/risque à priori, les mesures mises en œuvre pour la protection des sujets d'expérience de leurs données et de leur vie privée, les possibilités de retrait de l'étude, la qualification des investigateurs, qui seraient instruits avant de débiter la recherche, et l'engagement d'intégrité scientifique à travers la dissémination de résultats fidèles. La « réflexion éthique » du chercheur serait de cette façon au moins amorcée et au mieux effectivement conduite en amont de sa recherche. D'autre part, les informations nécessaires à leur classement RIPH+ /RIPH -, via l'algorithme (objectif, méthode, résultats attendus) seraient renseignées afin de ne pas méconnaître le cadre légal dans lequel la recherche se situe. On pourrait également imaginer un encart explicite qui interrogerait l'interne : « *Dans le cas où votre recherche implique la personne humaine, votre recherche vise-t-elle à augmenter les connaissances biologiques ou médicales ? Justifiez pourquoi.* ». Ainsi, au-delà du simple champ « résultats attendus » prévu par toutes les fiches de thèses examinées dans nos travaux, la question au cœur de la loi sur la recherche impliquant la personne humaine serait traitée par l'IMG et son directeur de thèse eux-mêmes. Etant à l'initiative de leur projet de recherche, ils sont les plus compétents pour apporter des éléments de réponse pertinents à cette question déterminante.

Chapitre 5 : Importance d'une alternative pour les recherches « hors champ »

Nos résultats suggèrent que la majorité des recherches conduites par les IMG en vue de soutenir leur thèse d'exercice n'est pas concernée par la loi Jardé et pourrait donc être qualifiée de « hors champ ». En l'absence d'obligation réglementaire, les jeunes chercheurs pourraient faire l'économie de toute réflexion éthique autour de leur projet, en s'exposant au risque de ne pas pouvoir publier leurs résultats. Dans ce cas, la seule contrainte réglementaire qui s'impose à eux concerne le traitement des données de santé à caractère personnel recueillies, d'après la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés, dite « loi CNIL » (60). Dans ce cas, quelles structures

ressource qualifiées en éthique de la recherche sont disponibles pour les chercheurs internes en médecine générale?

Limites des CPP

Tout d'abord, les CPP n'ont vocation à intervenir que dans le périmètre des recherches qui leur est attribué par la loi. Ensuite, ces comités sont composés sur la base du volontariat et du bénévolat de leurs membres qui ne sont pas formés spécifiquement à l'éthique de la recherche. Ces structures indépendantes fondées par la loi et dotées de la responsabilité morale de droit public, agissent sous la responsabilité de l'Etat (10). Par ailleurs, elles ne sont pas suffisamment nombreuses pour couvrir toutes les recherches. Au contraire, les comités d'éthique de la recherche américains (IRB Institutional review board) sont composés de professionnels formés à l'éthique de la recherche, rémunérés, compétents pour examiner tous les projets qui leur sont proposés (94) (95). Le champ d'intervention des IRB des universités aux Etats-Unis a été étendu au-delà de celui défini par la loi, à l'ensemble des recherches impliquant des sujets humains. Grâce à la certification systématique ainsi délivrée, les universités se sont prémunies contre d'éventuels recours judiciaires (95) et permettent aux auteurs de publier dans les plus grandes revues.

En France, les CPP sont les seuls comités habilités à rendre un avis éthique sur les projets de recherche bien qu'ils ne soient pas considérés comme des comités d'éthique de la recherche à part entière. En effet, le rôle des CPP, à l'instar de leur statut, a longtemps été un sujet de discorde. Si la loi prévoit qu'ils s'assurent du respect des conditions de validité de la recherche, il n'est explicite ni dans leur titre « Comités de protection des personnes » ni dans les textes de loi qu'ils rendent un avis « éthique » au sujet des protocoles de recherche. L'article L 1123-7 du CSP qui détaille les conditions de validité de la recherche au regard desquelles le CPP est tenu de rendre un avis ne mentionne qu'une seule fois le mot « éthique » au sujet de la pertinence des projets de constitution de collections d'échantillons biologiques. L'article L 1123-2 lui, dispose que « *les comités sont composés de manière à garantir (...) la diversité des compétences (...) à l'égard des questions éthiques, sociales, psychologiques et juridiques (...)* ». Pourtant, cette compétence éthique n'a pas toujours fait l'unanimité.

Le ministre de la Santé Jean François Mattei expliquait de 2003 que la mission des CCPPRB n'était « ni scientifique, ni éthique ». Il désignait l'objet de ces comités comme étant « (...) de vérifier que la loi de 1988 est respectée » (96). En 2005, après la transformation des CCPPRB en CPP, Mr Lemaire affirme au contraire que « La mission des comités a toujours été et reste certainement centrée sur la protection des patients, ce qui en pratique n'a rien d'antinomique ni avec l'éthique ni avec leur compétence scientifique » (97). Néanmoins, la députée Jacqueline Fraysse, en 2009, accusait encore le texte proposé sur la recherche impliquant la personne, d'entériner une confusion autour des

missions de ces comités, qui n'étaient « *ni des comités d'éthique ni des comités scientifiques* » (98). Elle rappelait que les comités de protection des personnes, tels qu'ils avaient été conçus par le législateur, étaient « chargés de vérifier que les dispositions législatives et réglementaires qui s'appliquaient aux recherches impliquant les personnes étaient respectées » (98). Pour autant, il ne peut y avoir d'examen de conformité au principe du respect du consentement, du rapport bénéfice/risque, ni d'évaluation de la pertinence de la recherche sans compréhension des données scientifiques ni prise en compte des principes de l'éthique internationale de la recherche qui le sous-tendent. En pratique, les 39 CPP français remplissent leur mission via l'analyse scientifique et éthique des protocoles de recherche qui entrent dans le champ de leurs attributions déterminé par la législation en vigueur.

Envisager des comités d'éthique de la recherche alternatifs

Christine Faure, sociologue et historienne, propose en 2017 dans l'Encyclopædia Universalis, de retenir comme définition générale du « comité d'éthique » « *toute institution réunissant, de manière permanente ou temporaire des scientifiques, des praticiens et parfois des personnes possédant d'autres compétences jugées utiles, afin d'examiner la recevabilité éthique de travaux scientifiques ou thérapeutiques concernant les sciences de la vie et l'expérimentation sur l'homme* » (99). Nos résultats ouvrent la voie d'une problématique interrogeant la place de la réflexion éthique dans les recherches conduites par les médecins généralistes en France. On rappelle que la déclaration d'Helsinki acte depuis 1975 (45) et dans sa dernière révision de 2016 (44) à l'article 23°, au sujet de toute « recherche impliquant des êtres humains » que « 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 ». Elle définit de façon non limitative à l'article 6° que « 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). ».

La question de comités de la recherche agissant en parallèle des CPP pour les projets n'entrant pas dans le champ de la loi actuelle « sur la recherche impliquant la personne humaine », mais qui pour autant la concernent bel et bien, reste entière. Les impératifs de protection des personnes et de publication plaident en la faveur de l'établissement et de l'encadrement par la loi, de ce type de comité. Dans les faits, ils existent déjà mais leur statut, leur composition, leur responsabilité et leurs missions d'ont pas à l'heure actuelle été prévues par le législateur.

La création d'un comité d'éthique de la recherche en soins primaires par faculté de médecine pourrait être une solution adaptée, sous réserve de la formation continue de ses membres et d'une

coordination nationale. Les comités d'éthique de la recherche encadrés par le législateur devraient se voir légitimés dans cette approche réflexive éthique et scientifique.

Conclusion

La recherche est nécessaire au progrès des connaissances médicales et à l'innovation thérapeutique. D'après notre étude pilote, peu de recherches menées par les IMG (10%) impliquent la personne humaine au sens de la loi Jardé. Ainsi 90% des recherches menées par les IMG pour leur thèse ne seraient pas concernées par la loi. Cependant, 70% d'entre elles poseraient des questions au regard des principes internationaux de l'éthique de la recherche. Cela principalement en raison du sujet d'expérimentation qu'elles interrogent : l'être humain. Ainsi ces recherches appellent pour le moins une information, l'évaluation du bienfondé de la recherche et une protection du sujet en ce qui concerne son intégrité physique, ses données personnelles, son autonomie, et sa vie privée. Au regard des principes internationaux fondateurs de l'éthique de la recherche, de nombreux travaux d'IMG qui restent en dehors du champ de la loi devraient bénéficier de l'évaluation de leurs protocoles par un comité d'éthique de la recherche (CER). Le texte de loi français sur la recherche impliquant la personne humaine reste flou et sujet à interprétations multiples. Au-delà de l'incertitude du chercheur, c'est l'hésitation du législateur qui transparaît dans les textes qui se succèdent et se reprennent, avec des échanges et des glissements entre les catégories de recherches. Toutefois, nous avons pu proposer un outil de type algorithme intégrant les derniers arrêtés d'avril 2018, en passe d'être validé, qui a permis de classer 100% des projets de recherches des IMG selon qu'ils relevaient de la loi Jardé ou non. Cet outil n'est en aucun cas une garantie éthique pour la recherche. Ses entrées ne comportent pas de valeurs telles qu'énoncées par la déclaration d'Helsinki ou le Code de Nuremberg. Il témoigne seulement de l'orientation des recherches sélectionnées par la loi Jardé et non pas du niveau de leur réflexion « éthique ». Néanmoins, il est utile au chercheur dans la qualification de son projet de recherche, afin d'identifier ceux qui ont l'obligation d'être examinés par un CPP et devront souscrire à une assurance par exemple. De plus, notre travail révèle qu'une fiche de thèse posant les questions indispensables au respect des fondamentaux serait un outil d'éthique procédurale pertinent afin d'inciter les chercheurs à amorcer une réflexion « éthique ». Le nombre de recherches « n'impliquant pas la personne au sens de la loi Jardé » et soulevant toutefois des problèmes éthiques est élevé. En l'absence d'examen par un CER, on ne peut préjuger de leur existence ni protéger la personne dans sa globalité, dans le respect de son autonomie, et pas seulement de son intégrité physique. Il relève de la responsabilité des institutions et du législateur de prévoir et d'encadrer des CER adaptés comme alternatives obligatoires pour les recherches considérées « hors champ », dès lors que celles-ci concernent, même indirectement et « sans risque », des personnes humaines.

Liste des principales abréviations

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

CER : Comité d'éthique de la recherche

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CNCP : Conférence nationale des comités de protection des personnes

CPP : Comité de Protection des Personnes

CPPRB : Comité Consultatifs de Protection des Personnes soumises à la Recherche Biomédicale

CSP : Code de la santé publique

CNGE : Collège National des Généralistes Enseignants

DMG : Département de Médecine Générale

IMG : Internes de Médecine Générale

JORF : Journal Officiel de la République Française

RIPH : Recherche Impliquant la Personne Humaine

RNI : Recherche Non Interventionnelle

SUDOC : Catalogue du Système Universitaire de Documentation

Table des figures

Figure 1 : Catégories de recherche d'après la loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine.	65
Figure 2 : Diagramme de classement des résumés de thèses des IMG.	65
Figure 3 : Algorithme final utilisé pour la décision de l'IMG dans le classement des fiches de thèses.	67
Figure 4 : Diagramme de flux du classement des fiches de thèses par les IMG.	68

Table des tableaux

Tableau 1 : Classement des recherches de thèses des IMG à partir des résumés, exprimé en nombre de recherches.....	66
Tableau 2 : calcul du nombre de thèses nécessaires. (89).....	66
Tableau 3 : Classement des fiches de thèses par l'IMG avec l'algorithmme, exprimé en nombre de fiches.	68

Tableaux et figures

Figure 1 : Catégories de recherche d'après la loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine.



Figure 2 : Diagramme de classement des résumés de thèses des IMG.

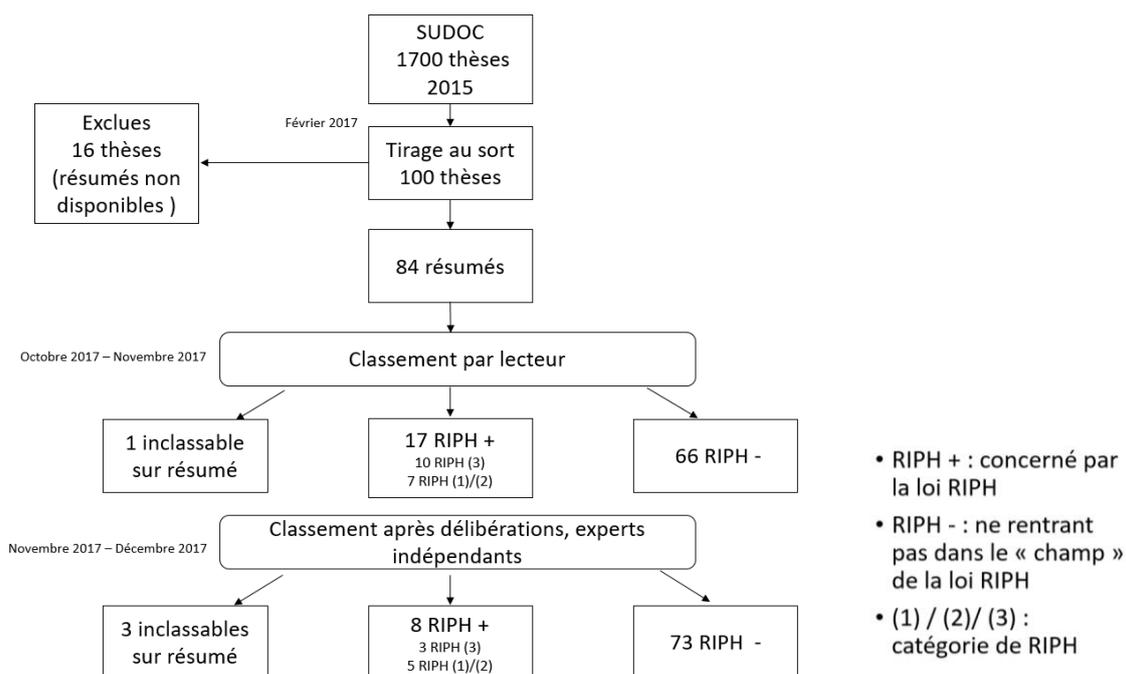


Tableau 1 : Classement des recherches de thèses des IMG à partir des résumés, exprimé en nombre de recherches.

Typologie de la recherche	Résultats classement initial	Résultat final après délibération	Divergence
RIPH+	17	8	9
catégories (1) et (2)	7	5	2
catégorie (3)	10	3	7
RIPH – (« hors champ »)	66	73	5
Evaluations des pratiques professionnelles	28	29	1
Evaluations des pratiques pédagogiques	3	3	0
Enquêtes de satisfaction/ d'opinion et autres études déclaratives descriptives	19	25	6
Revue de la littérature	4	4	0
Etudes rétrospectives sur données	12	12	0
Inclassable sur résumé	1	3	2
Total	84	84	18

Tableau 2 : calcul du nombre de thèses nécessaires. (88)

Tailles d'échantillons en fonction de la sensibilité et de la spécificité¹

Inputs² :

Assumed true prevalence	0.1
Sensitivity	0.99
Specificity	0.95
Desired precision	0.05
Confidence	0.95

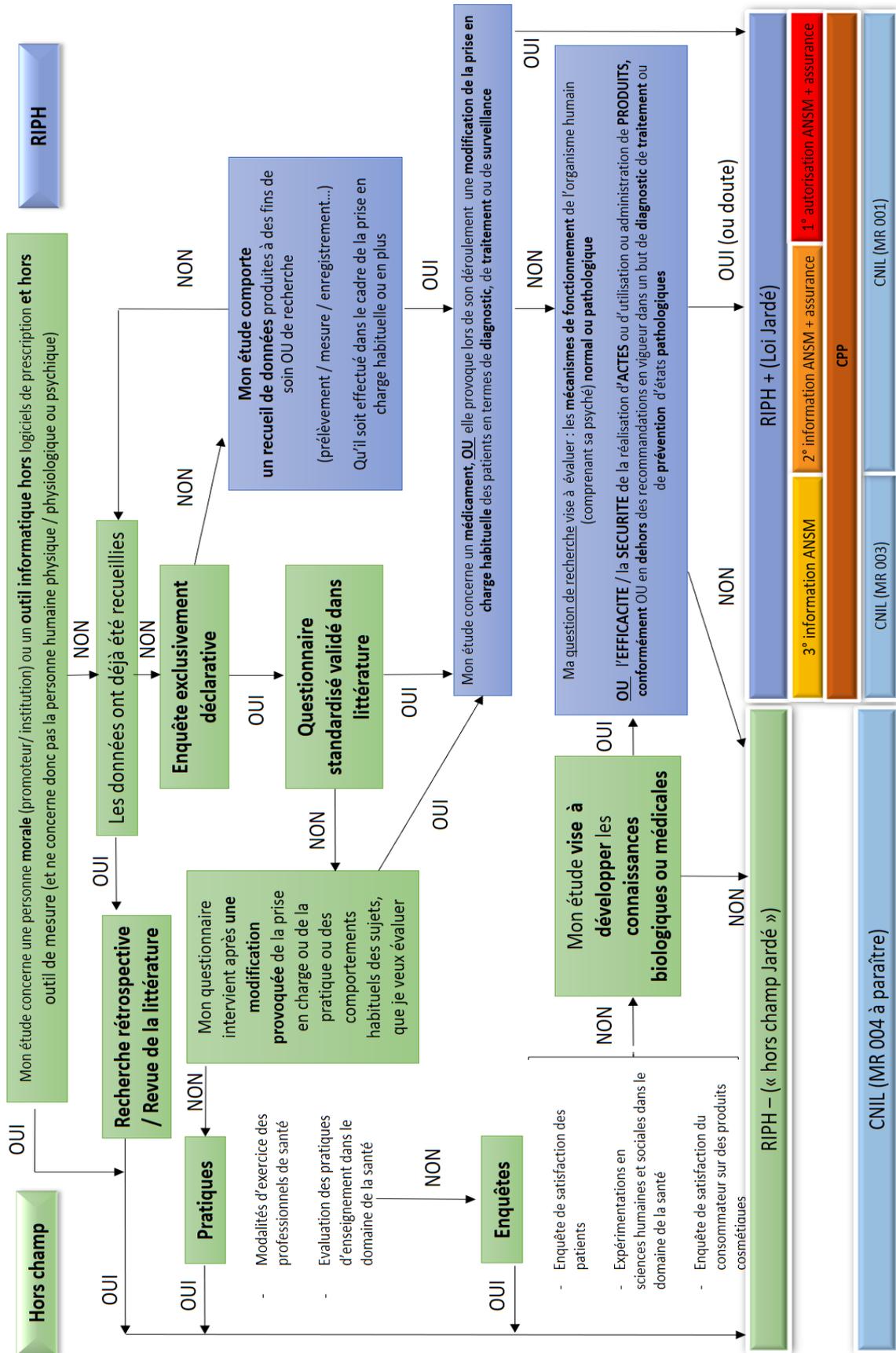
Les tailles d'échantillons requises pour une prévalence = 0,1, une précision = 0,05 et des valeurs de sensibilité (Se) et de spécificité (Sp) variables :

	Se = 0.7	Se = 0.8	Se = 0.9	Se = 0.95	Se = 0.99	Se = 0.999
Sp = 0.7	2156	1399	984	843	752	733
Sp = 0.8	1153	822	619	545	496	486
Sp = 0.9	574	443	355	321	298	293
Sp = 0.95	371	299	249	229	215	212
Sp = 0.99	235	200	174	163	155	153
Sp = 0.999	208	179	158	148	142	140

¹ : logiciel utilisé (en ligne) : <http://epitools.ausvet.com.au/content.php?page=PrevalenceSS&HTP=0.1&HSENS=0.99&HSPEC=0.95&Precision=0.05&Conf=0.95>

² : paramètres renseignés pour le calcul

Figure 3 : Algorithme final utilisé pour la décision de l'IMG dans le classement des fiches de thèses.



Bibliographie

1. Bayle F. Croix gammée contre caducée. Les expériences humaines en Allemagne pendant la Deuxième Guerre Mondiale, Commission scientifique des Crimes de guerre, 1950. Neustadt; p. 1493--- 1495.
2. World Medical Association. Déclaration d'Helsinki de L'AMM - Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains [Internet]. 1964 [cité 23 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.wma.net/fr/30publications/10policies/b3/>
3. Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales.
4. LOI n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine | Legifrance [Internet]. SASX0901817L juin 17, 2016. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025441587>
5. Code de la santé publique - Article L1121-1 [Internet]. Code de la santé publique juin 16, 2016. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=8272A426C0ADE64D90D17DD428A54CA4.tpdila14v_1?idArticle=LEGIARTI000032744876&cidTexte=LEGITEXT000006072665&categorieLien=id&dateTexte=20161230
6. Publications Office of the European Union. The protection of fundamental ethical principles in international research and innovation programmes : report of the third meeting of the European Commission's International Dialogue on Bioethics, Brussels, 20 September 2011. [Internet]. 2012 [cité 17 avr 2018]. Disponible sur: <https://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/9c036f18-7af5-45f3-b40c-39cfa4d52081/language-en>
7. Conseil des Organisations internationales des, Sciences médicales (CIOMS). Lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche en matière de santé impliquant des participants humains [Internet]. Genève; 2016 [cité 7 févr 2018]. Disponible sur: <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/09/CIOMS-EthicalGuideline-FR-2016-WEB.pdf>
8. World Medical Association. WMA - The World Medical Association-Déclaration de l'AMM sur les considérations éthiques concernant les bases de données de santé et les biobanques [Internet]. oct, 2016. Disponible sur: <https://www.wma.net/fr/policies-post/declaration-de-lamm-sur-les-considerations-ethiques-concernant-les-bases-de-donnees-de-sante-et-les-biobanques/>
9. Amiel P, Violla F. La vérité perdue du "code de Nuremberg" : réception et déformations du "code de Nuremberg" en France. Rev Droit Sanit Soc. 2009;(4):673-87.
10. Code de la santé publique - Article L1123-7.
11. Assemblée nationale ~ Séance du jeudi 22 janvier 2009 [Internet]. [cité 2 janv 2018]. Disponible sur: <http://www.assemblee-nationale.fr/13/cri/2008-2009/20090136.asp>
12. Arrêté du 2 décembre 2016 fixant la liste des recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique.

13. Arrêté du 3 mai 2017 fixant la liste des recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique.
14. Décret n° 2017-884 du 9 mai 2017 modifiant certaines dispositions réglementaires relatives aux recherches impliquant la personne humaine | Legifrance [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2017/5/9/AFSP1706303D/jo/texte>
15. Mamzer M-F. Régulation de la recherche française : mode d'emploi. Rev Médecine Interne [Internet]. [cité 28 mai 2017]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248866317300280>
16. Mme Marie-Thérèse Hermange. Rapport fait au nom de la commission des affaires sociales (1) sur la proposition de loi, adopté par l'Assemblée Nationale, relative aux recherches sur la personne, Par [Internet]. 2009 oct [cité 9 mai 2018]. Disponible sur: <http://www.senat.fr/rap/l09-034/l09-0341.pdf>
17. Azria E, Deffieux X, Levy G. Loi Jardé : les recherches non-interventionnelles dans l'impasse ? J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 1 mai 2012;41(3):207-8.
18. Levy C, Rybak A, Cohen R, Jung C. La loi Jardé, un nouvel encadrement législatif pour une simplification de la recherche clinique ? Arch Pédiatrie. 1 juin 2017;24(6):571-7.
19. CNGE, Cédric Rat, Vincent Renard. Recherche en Médecine générale et loi Jardé. non publié; 2016.
20. Grégoire Chamayou. Les corps vils [Internet]. La Découverte; 2014 [cité 28 mars 2018]. Disponible sur: https://www.cairn.info/feuilleter.php?ID_ARTICLE=DEC_CHAMA_2014_01_0007
21. Amiel P. Expérimentation sur l'être humain. In: C. Bonah C des enseignants de sciences humaines et sociales en faculté de médecine (COSHEM) JM Mouillie et al, éditeur. Médecine, santé et sciences humaines Manuel [Internet]. Belles Lettres; 2011 [cité 26 mars 2018]. p. 564-76. (Collection Médecine et Sciences humaines). Disponible sur: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00867312>
22. J.B. Nichols. Illustrations of the Literary History of the 18th Century Consisting of Authentic Memoirs. Vol. 1. Londres; 1817. 278 p.
23. Emmanuel KANT, Yvonne Unna. Emmanuel KANT, op. cit. : 98. Voir sur ce thème : Yvonne UNNA , « Kant's Answers to the Casuistical Questions Concerning Self-Disembodiment », Kant Studien , 94, 2003 : 454-473. Kant studien. Vol. 94. 2003. 454-473 p.
24. W. Beaumont. Experiments and Observations on the Gastric Juice and the Physiology of Digestion [1833]. Dover Publ. 1959;
25. MD FRF. Human Medical Experimentation: From Smallpox Vaccines to Secret Government Programs. ABC-CLIO; 2017. 343 p.
26. Annas, George J., Michael A. Grondin. The Nazi Doctors and the Nuremberg Code: Human Rights in Human Experimentation. New York: Oxford University Press, USA; 1992.

27. Bongrand P-C, Fagot-Largeault A, Amiel P. De l'expérimentation sur l'homme, sa valeur scientifique et sa légitimité (P.-C. Bongrand, 1905), présenté par Anne Fagot-Largeault et Philippe Amiel. 2011.
28. Reichsgesundheitstrat, Rundschreiben des Reichsministers des Inneren, betr. 28 fév.1931, [Circulaire du ministère de l'Intérieur du Reich allemand, relative aux Directives concernant les nouveaux traitements médicaux et l'expérimentation scientifique sur l'être humain], Reichsgesundheitsblatt. 1931.
29. Lifton RJ. German doctors and the final solution. The New York Times magazine [Internet]. 1986 [cité 30 mars 2018]; Disponible sur: <https://www.nytimes.com/1986/09/21/magazine/german-doctors-and-the-final-solution.html>
30. Henry K. Beecher. Ethics and clinical research. NEJM [Internet]. 16 juin 1966 [cité 2 avr 2018];274(24). Disponible sur: <http://wayback.archive-it.org/4657/20150930181806/www.hhs.gov/ohrp/archive/documents/BeecherArticle.pdf>
31. François Delaporte. Expérimenter sur soi-même (I), De la compréhension de la digestion à l'invention de l'anesthésie. Rev Prat. 2004;4.
32. Eric MARTINI. Comment Lind n'a pas découvert le traitement contre le scorbut, Comité de lecture du 20 mars 2004 de la Société française d'Histoire de la Médecine. Hist Sci Médicales. 2005;Tome XXXIX(No 1):79-92.
33. Bollet AJ. Pierre Louis: the numerical method and the foundation of quantitative medicine. Am J Med Sci. août 1973;266(2):92-101.
34. Pierre Charles Alexandre Louis. Recherches sur les effets de la saignée dans quelques maladies inflammatoires et sur l'action de l'émétique et des vésicatoires dans la pneumonie. Paris; 1835. p. 85. (Librairie de l'Académie royale de médecine,).
35. Jules Gavarret. Principes généraux de statistique médicale ; ou développement des règles qui doivent présider à son emploi. Bechet jeune & Labé. Paris; 1840. p. 246.
36. Ronald A. Fisher. The arrangement of field experiments, 33:503-513. Journal of Ministry of Agriculture. 1926;
37. Crofton J. The MRC randomized trial of streptomycin and its legacy: a view from the clinical front line. J R Soc Med. oct 2006;99(10):531-4.
38. Berche P, Lefrère J-J, Ignaz Semmelweis. /data/revues/07554982/v40i1sP1/S0755498210004306/ [Internet]. 19 janv 2011 [cité 19 mai 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/279348>
39. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. JAMA. 4 nov 1992;268(17):2420-5.
40. Pr Gérard. Critique de l'evidence-based medicine (I). Rev Prat. 2017;67:20.
41. Percival T. Medical Ethics: Or, a Code of Institutes and Precepts, Adapted to the Professional Conduct of Physicians and Surgeons : to which is Added an Appendix ; Containing a Discourse on Hospital Duties ; Also Notes and Illustrations. S. Russell; 1803. 268 p.

42. U.S.Government Printing Office, Washington DC. Nuernberg [Nuremberg] military tribunals under Control Council law. Vol. vol.II. 1949. p. 181--184.
43. Priscilla Morteo Lair. Les différentes procédures réglementaires à respecter dans le domaine de la recherche en santé en Haute Normandie: élaboration d'un outil d'aide informatique [thèse d'exercice, médecine]. Rouen; 2017.
44. World Medical Association. WMA - The World Medical Association-Déclaration d'Helsinki de L'AMM – Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains [Internet]. [cité 28 mai 2017]. Disponible sur: <https://www.wma.net/fr/policies-post/declaration-dhelsinki-de-lamm-principes-ethiques-applicables-a-la-recherche-medicale-impliquant-des-etres-humains/>
45. Xavier Aurey. Déclaration d'Helsinki et révisions successive, révision comparée [Internet]. Fondamentaux.org; 2013 [cité 16 mai 2018]. Disponible sur: http://www.fondamentaux.org/wp-content/uploads/2011/09/D%C3%A9claration_d_Helsinki_analyse_compar%C3%A9e.pdf
46. Directive 65/65/CEE du Conseil, du 26 janvier 1965, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques [Internet]. 022, 31965L0065 févr 9, 1965. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/1965/65/oj/fra>
47. Décret n°72-1062 du 21 novembre 1972 précisant les conditions d'application de l'art.L.601 du code de la santé publique relatif aux médicaments spécialisés. 72-1062 nov 21, 1972.
48. Arrêté du 16 décembre 1975 fixant le protocole applicable à l'expertise des médicaments, JORF.
49. Organisation des Nations Unies. La Déclaration universelle des droits de l'homme [Internet]. 1948. Disponible sur: <http://www.un.org/fr/universal-declaration-human-rights/index.html>
50. Décret n° 2012-855 du 5 juillet 2012 portant publication de la convention pour la protection des droits de l'homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine : convention sur les droits de l'homme et la biomédecine, signée à Oviedo le 4 avril 1997. 2012-855 juill 5, 2012.
51. UNESCO. Recommandation concernant la science et les chercheurs scientifiques [Internet]. 2017 [cité 7 mai 2018]. Disponible sur: http://portal.unesco.org/fr/ev.php-URL_ID=49455&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html
52. Rice TW. The historical, ethical, and legal background of human-subjects research. Respir Care. oct 2008;53(10):1325-9.
53. Rogers P. H.R.7724 - 93rd Congress (1973-1974): An Act to amend the Public Health Service Act to establish a program of National Research Service Awards to assure the continued excellence of biomedical and behavioral research and to provide for the protection of human subjects involved in biomedical and behavioral research and for other purposes. [Internet]. 1974 [cité 2 janv 2018]. Disponible sur: <https://www.congress.gov/bill/93rd-congress/house-bill/7724>
54. The Belmont Report [Internet]. HHS.gov. 2010 [cité 2 janv 2018]. Disponible sur: <https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/belmont-report/index.html>

55. Beauchamp TL, Childress joint author.) James. Principles of biomedical ethics [Internet]. New York : Oxford University Press; 1979 [cité 15 déc 2017]. Disponible sur: <https://trove.nla.gov.au/version/45035143>
56. Delassus E. Analyse critique du principisme en éthique biomédicale [Internet]. 2017 [cité 29 janv 2018]. Disponible sur: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01486803>
57. Public Welfare, department of health and public services. PART 46 Protection of human subjects [Internet]. Code of Federal Regulations, 45 CFR 46 juill 14, 2009. Disponible sur: <https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/regulations/45-cfr-46/index.html#46.107>
58. Bernard C. Introduction à l'Étude de la Médecine Expérimentale. Vol. Deuxième partie, chapitre 2, De la vivisection. 1856.
59. Jaillon P, Demarez J-P. L'histoire de la genèse de la loi Huriet-Sérusclat de décembre 1988: Loi sur la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. médecine/sciences. mars 2008;24(3):323-7.
60. Loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés | Legifrance [Internet]. [cité 17 avr 2018]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=201FD8345076ECFCA491487B68D57A23.tplgfr33s_2?cidTexte=LEGITEXT000006068624&dateTexte=20180525
61. Directive 95/46/CE du Parlement européen et du Conseil, du 24 octobre 1995, relative à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données [Internet]. 281, 31995L0046 nov 23, 1995. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/1995/46/oj/fra>
62. Charles B. Rapport fait au nom de la Commission des Affaires Culturelles, Familiales et Sociales. Assemblée Nationale; 1988 nov. Report No.: 356.
63. Comité National d'Éthique. Avis sur les essais des nouveaux traitements chez l'homme. Réflexions et propositions [Internet]. 1984 oct [cité 7 mai 2018]. Disponible sur: <http://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/publications/avis002.pdf>
64. Loi n°88-1138 du 20 décembre 1988 dite loi Huriet relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. 88-1138 déc 20, 1988.
65. C. HURIET, et al. Proposition de loi relative aux essais chez l'Homme d'une substance à visée thérapeutique ou diagnostique. avr 2, 1988 p. 13.
66. LOI n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé. 2002-303 mars 4, 2002.
67. Parlement européen. Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain. avr 4, 2001.
68. Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique.

69. LOI n° 2004-801 du 6 août 2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel et modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. 2004-801 août 6, 2004.
70. M. O. Jardé. Rapport sur la proposition de loi (n° 1372) de M. Olivier JARDÉ relative aux recherches sur la personne [Internet]. Assemblée Nationale; 2009 janv [cité 6 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.assemblee-nationale.fr/13/pdf/rapports/r1377.pdf>
71. Décret n° 2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le chapitre Ier du titre II du livre Ier de la première partie du code de la santé publique relatif aux recherches biomédicales (dispositions réglementaires). 2006-477 avr 26, 2006.
72. Lemaire F, Matei M. De la loi Huriet à la loi Jardé. Rev Mal Respir. janv 2013;30(1):4-5.
73. O. Jardé et Al. Proposition de loi relative aux recherche sur la personne [Internet]. n°1372 janv 6, 2009 p. 18. Disponible sur: <http://www.assemblee-nationale.fr/13/pdf/propositions/pion1372.pdf>
74. Séance du 21 février 2012 (compte rendu intégral des débats) [Internet]. [cité 16 mai 2018]. Disponible sur: http://www.senat.fr/seances/s201202/s20120221/s20120221015.html#Niv1_SOM14
75. Décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux recherches impliquant la personne humaine. 2016-1537 nov 16, 2016.
76. Règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE [Internet]. OJ L, 32014R0536 mai 27, 2014. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2014/536/oj/fra>
77. LOI n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé. 2016-41 janv 26, 2016.
78. Arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique.
79. Arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 3° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique.
80. Code de la santé publique - Article R1123-4.
81. Mme Christine d'Autume, Mme Bernadette Roussille, et M. Pierre Aballea, Membres de l'Inspection générale des affaires sociales. La transformation des comités consultatifs de protection des personnes en matière de recherche biomédicale (CCPRB) en comités de protection des personnes (CPP) en application de la loi du 9 août 2004 [Internet]. 2005 juill [cité 14 mai 2018]. Report No.: 2005-125 TOME I/II – RAPPORT. Disponible sur: <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/054000623.pdf>
82. C.Cahut, M. Dahan, P Coste. Evolution des comités de protection des personnes (CPP) évaluant les projets de recherches impliquant la personne humaine, après la loi « Jardé » du 5 mars 2012. Inspection Générale des Affaires Sociales; 2014 janv p. 236.

83. Wonca europe. WONCA definition French version [Internet]. 2002. Disponible sur: <http://www.woncaeurope.org/sites/default/files/documents/WONCA%20definition%20French%20version.pdf>
84. Arrêté du 22 septembre 2004 fixant la liste et la réglementation des diplômes d'études spécialisées de médecine. code de l'éducation.
85. Code de l'éducation - Article R632-23 [Internet]. Code de l'éducation déc 19, 2013. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006071191&idArticle=LEGIARTI000027864909>
86. R Core Team RF for SC. R: The R Project for Statistical Computing [Internet]. [cité 4 janv 2018]. Disponible sur: <https://www.r-project.org/>
87. Le temps des algorithmes [Internet]. Editions Le Pommier. 2016 [cité 11 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.editions-lepommier.fr/le-temps-des-algorithmes>
88. EpiTools [Internet]. [cité 23 mai 2018]. Disponible sur: <http://epitools.ausvet.com.au/content.php?page=PrevalenceSS&HTP=0.1&HSENS=0.99&HSPEC=0.95&Precision=0.05&Conf=0.95>
89. Lemaire F. La loi Jardé sur la recherche impliquant la personne humaine : qu'apportera-t-elle aux investigateurs ? *Ann Fr Anesth Réanimation*. 1 févr 2013;32(2):71-3.
90. proposition de loi relative aux recherches sur la personne [Internet]. Texte n° 21 (2009-2010) modifié par le Sénat le 16 novembre 2009 nov 16, 2009. Disponible sur: <http://www.senat.fr/leg/tas09-021.html>
91. Amiel. «Déclarations d'Helsinki», appendice électronique de « Des cobayes et des hommes » : expérimentation sur l'être humain et justice [Internet]. Paris, Belles Lettres; 2011. Disponible sur: <http://descobayesetdeshommes.fr/Docs/032 - HelsinkiVersions1964 - 2 008 .pdf>
92. Arrêté du 2 décembre 2016 fixant la liste des recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique - Article Annexe 1.
93. Arrêté du 25 mai 2016 fixant le cadre national de la formation et les modalités conduisant à la délivrance du diplôme national de doctorat - Article 3.
94. A.S Brun-Wauthier, E. Vergès, G. Vial. L'éthique scientifique comme outil de régulation : enjeux et dérives du contrôle des protocoles de recherche dans une perspective comparatiste. In *Lexisnexis*; 2011 [cité 13 déc 2017]. p. 61-83. (Colloques et débats). Disponible sur: https://centrepsyche-amu.fr/wp-content/uploads/2013/10/BrunWauthier2011_ethique.pdf
95. Shweder RA. Protecting human subjects and preserving academic freedom: Prospects at the University of Chicago. *Am Ethnol*. 1 nov 2006;33(4):507-18.
96. Assemblée nationale : 2ème séance du jeudi 9 octobre 2003 [Internet]. [cité 16 mai 2018]. Disponible sur: <http://www.assemblee-nationale.fr/12/cra/2003-2004/012.asp>
97. François Lemaire. La mission des Comités de protection des personnes en France : ni éthique, ni scientifique ? *médecine/sciences*. 1 oct 2005;21(10):876-9.

98. Assemblée nationale ~ Première séance du mardi 4 mai 2010 [Internet]. [cité 13 mai 2018]. Disponible sur: <http://www.assemblee-nationale.fr/13/crj/2009-2010/20100176.asp>
99. Christine FAURE. Comités D'éthique Biomédicale. In: Encyclopædia Universalis. 2017.

Annexes
