



AVIS 145

LE CADRE DE L'ÉVALUATION ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE CLINIQUE

FAVORISER LA RECHERCHE CLINIQUE SANS
AFFAIBLIR LA PROTECTION DES PERSONNES



COMITÉ CONSULTATIF NATIONAL D'ÉTHIQUE
POUR LES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ

LE CADRE DE L'ÉVALUATION ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE CLINIQUE

**FAVORISER LA RECHERCHE CLINIQUE SANS AFFAIBLIR LA
PROTECTION DES PERSONNES**

Cet avis a été voté à l'unanimité par les membres présents
lors du plénier du 28 mars 2024

SOMMAIRE

SOMMAIRE.....	5
RESUME	7
PRÉAMBULE.....	10
I. LES POINTS FORTS DES REFLEXIONS ETHIQUES PASSEES.....	14
1. Les conflits de valeurs et le « noyau consensuel »	14
2. Le poids de l'histoire.....	15
3. La réflexion antérieure du CCNE.....	20
3.1 L'avis n° 2 du 9 octobre 1984	20
3.2 L'avis n° 58 du 12 juin 1998.....	21
3.3 L'avis n° 79 du 18 septembre 2003.....	23
4. Les analyses de l'Inspection générale des affaires sociales	25
II. L'EVOLUTION JURIDIQUE.....	27
1. Le rapport du Conseil d'Etat « De l'éthique au droit » (1988)	27
2. De la loi Huriet-Sérusclat (1988) à la loi Jardé (2012)	28
3. Les règlements européens	35
III. L'APPORT DE L'EVALUATION ETHIQUE DES CPP ET LE ROLE DES AUTRES INSTANCES DE LA RECHERCHE CLINIQUE.....	39
1. Des acquis à préserver	39
2. Les enjeux éthiques prévalant en situation générale.....	41
3. La coordination des CPP.....	43
4. Le financement de la recherche et son efficacité.....	44
5. Des améliorations souhaitables.....	48
IV. LES ENJEUX ETHIQUES DE SITUATIONS PARTICULIERES.....	56
1. Les sujets dont les capacités de discernement et de consentement sont insuffisantes, affaiblies voire abolies	56
2. Le problème des situations d'urgence dans le cadre du règlement européen	57
3. Les recherches non-interventionnelles et les recherches n'entrant pas dans le cadre des RIPH ni du règlement européen	61
4. Accompagner un changement de paradigme	63
a) Les très petits nombres et la nécessité d'une médecine personnalisée : retour à une physiopathologie à l'échelle moléculaire	64
b) Les très grands nombres et la recherche de résultats qui s'appliquent à la population générale : les études observationnelles.....	66
c) Des schémas plus complexes d'études randomisées.....	66
5. L'accès précoce aux innovations thérapeutiques prometteuses	67
6. Les essais sur volontaires sains.....	68
CONCLUSION	71
DIX RECOMMANDATIONS	72
ANNEXES.....	74
Annexe 1. Membres du groupe de travail.....	74
Annexe 2. personnes auditionnées par le groupe de travail.....	75
Annexe 3. Saisine du CCNE par la ministre de l'Enseignement supérieur et de la recherche et le ministre de la Santé et de la prévention	77
Annexe 4. Liste des sigles et acronymes.....	79

L'édiction de principes éthiques a été la réponse des sociétés démocratiques aux graves dérives constatées à certaines époques dans la réalisation d'essais cliniques sur les êtres humains. Il convient de maintenir une forte vigilance éthique face au risque toujours présent que l'hubris scientifique, que le prestige tiré d'une découverte médicale, ne l'emportent sur le respect de la personne humaine. En outre, à l'aube de nouvelles grandes avancées de la médecine, la qualité éthique de la recherche est la meilleure alliée de la science afin que celle-ci bénéficie toujours de la confiance du public et l'emporte sur toutes les fausses promesses.

Cette vigilance s'exprime aujourd'hui, en France et en Europe, à travers un cadre juridique fortement charpenté autour de principes éthiques et d'institutions chargées de veiller à leur mise en œuvre. Parmi ces principes figurent en premier lieu le consentement libre et éclairé de la personne aux essais qui lui sont proposés. Ce consentement implique son information claire et complète sur les risques encourus et sur la dimension altruiste de sa participation. L'altruisme en recherche clinique résulte de son objet même : elle n'a pas, sauf exception, pour vocation première de lui bénéficier personnellement (ce qui la différencie du soin) mais de faire progresser la connaissance scientifique sur l'affection ou le remède en cause, au bénéfice ultérieur de l'ensemble de la population. Parmi les principes essentiels figurent également le respect d'une éthique de la bienfaisance qui vise à maximiser le bien et minimiser le mal, le sérieux de l'objectif scientifique recherché et de la méthode mise en œuvre pour parvenir à un progrès des connaissances ainsi que la publicité des résultats de la recherche, même s'ils sont négatifs.

La loi française de même que la réglementation européenne prévoient que les recherches cliniques font l'objet, avant d'être autorisées, d'un double examen. L'un porte sur la qualité scientifique du projet, l'autre sur sa valeur éthique. La responsabilité de ces deux examens repose sur des institutions différentes. Les autorités administratives (l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM, en France) apprécient la pertinence scientifique du projet. Un comité d'éthique indépendant et pluridisciplinaire (dénommé en France « comité de protection des personnes », CPP) estime si le projet proposé respecte les grands principes éthiques de la recherche médicale.

Certaines voix, notamment en France, émettent des critiques sur cette architecture de contrôle des essais cliniques. Elles dénoncent la lourdeur des procédures d'autorisation responsables de délais excessifs ainsi que la qualité parfois insuffisante des évaluations effectuées par ces structures de contrôle. Le présent avis admet qu'une part de ces critiques est fondée et émet quelques recommandations pour une meilleure coordination des instances administratives ainsi que pour un renforcement des expertises mises à la

disposition des CPP. A la fin du présent avis sont récapitulées les dix recommandations les plus notables émises en ce sens.

Mais cet avis souligne, par-delà ces améliorations possibles, que le système français fonctionne de manière globalement satisfaisante et qu'il ne serait donc pas justifié d'en bouleverser l'économie. Il relève notamment que, s'agissant des délais de procédures d'autorisation, une part importante des recherches cliniques, en particulier celles relatives aux nouveaux médicaments, sont désormais sous le régime juridique de règlements européens qui fixent aux instances de contrôle préalable des délais contraints et relativement courts au-delà desquels une décision d'autorisation est réputée acquise par le demandeur.

Le présent avis relève également, s'agissant de l'examen éthique des projets, que la grande majorité des acteurs de la recherche clinique auditionnés par le groupe de travail estime que les CPP rendent des avis pertinents dans des délais raisonnables et contribuent, grâce notamment à la participation de représentants des usagers du système de santé, à faire vivre la démocratie en santé dans notre pays. Leur nombre actuel, relativement élevé (39), est une des clés de cette participation démocratique. C'est pourquoi la perspective parfois évoquée de restreindre ce nombre dans le but d'accroître les moyens humains et matériels affectés à chacun d'eux ne peut être examinée qu'avec prudence. D'autres pistes sont évoquées par le présent avis pour améliorer leur efficacité.

Depuis des décennies, la pratique usuelle des recherches cliniques passe par la technique des essais randomisés c'est-à-dire le tirage au sort, parmi plusieurs centaines voire milliers de participants, de ceux qui recevront la nouvelle molécule (ou le nouveau dispositif, ou la nouvelle stratégie) mise à l'essai en vue d'être comparés à ceux qui ne l'auront pas reçue. L'évolution de la science dans de nouvelles directions interfère déjà avec cette approche.

D'un côté, la biologie moléculaire est de plus en plus en mesure de définir des maladies rares affectant quelques dizaines de personnes en France voire dans le monde et d'identifier la caractéristique moléculaire ou génétique de l'affection en cause.

De l'autre, la constitution de bases de données composées de plusieurs centaines de milliers, voire de millions de données cliniques, biologiques et d'imagerie – les « big data » – développe une approche statistique de la recherche médicale en lieu et place de l'approche clinique. Dans les deux cas, la recherche sur les très petits nombres et la recherche sur les très grands nombres, l'approche traditionnelle par les essais randomisés n'est pas applicable et avec elle l'éthique du tirage au sort et l'éthique de la preuve par comparaison entre un traitement nouveau et le traitement de référence (voire l'absence de traitement lorsqu'aucun traitement satisfaisant n'existe).

AVIS 145

Le CCNE constate que ces nouvelles approches, si elles sont prometteuses sur le plan scientifique, comportent des zones d'incertitude et n'ont pas encore fait l'objet de réflexions éthiques approfondies. Il recommande donc à leur égard une grande « sagesse pratique » c'est-à-dire une appréciation la plus poussée possible de leurs risques et de leurs bénéfices potentiels.

AVIS 145

PRÉAMBULE

Le Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé (CCNE) a été saisi le 31 juillet 2023 par les ministres chargés de l'Enseignement supérieur et de la recherche et de la Santé et de la prévention¹. Constatant l'alourdissement du cadre législatif et réglementaire auquel est soumise la recherche clinique, les ministres déclarent envisager de modifier certaines dispositions afin de les simplifier et de permettre ainsi une réduction des délais de mise en place de ces recherches². Mais ils souhaitent, par-delà ces réformes, que soit conservé « un haut niveau de protection des personnes » et c'est pourquoi ils demandent au CCNE un avis sur « l'organisation éthique sous tous ses aspects des recherches impliquant la personne humaine en France ».

Pour répondre à cette demande, le CCNE a constitué un groupe de travail pluridisciplinaire qui a auditionné de nombreux scientifiques, ainsi que des juristes, des administrateurs de centres de recherche et des représentants d'associations de patients impliquées dans ce domaine³.

Un ancien président du CCNE, le professeur Didier Sicard, a écrit que « la façon dont la recherche sur l'homme est pratiquée constitue *le repère éthique central* et le meilleur témoignage du respect de la personne »⁴. Cet avertissement a guidé les débats du groupe de travail puis ceux du CCNE lors de l'adoption du présent avis lors de sa séance du 28 mars 2024.

Cet avertissement est d'autant plus d'actualité que la médecine est entrée dans une nouvelle phase de progrès scientifiques majeurs, portés notamment par le développement de la biologie moléculaire, par celui des neurosciences et par la puissance des outils d'analyse des grandes bases de données numériques. Ces perspectives ouvrent de nouvelles promesses de la science face à la maladie et au handicap. Dans le même temps, le champ de la médecine est perturbé, comme bien d'autres, par des entreprises intéressées ou malveillantes qui abusent de la confiance du public. Le dernier mot doit rester à la science et dans ce combat contre ses adversaires, l'éthique est son meilleur

¹ Cf. lettre de saisine en annexe 3.

² Les ministres ont chargé Mme Anne-Marie Armanteras et le Pr. Manuel Tunon de Lara de conduire une mission de réflexion et de proposition sur la simplification du cadre administratif de la recherche clinique, parallèlement à la saisine du CCNE sur le cadre éthique de cette recherche. Par ailleurs, la publication d'un Avis de l'Académie nationale de médecine portant sur l'« Identification des freins au développement de la Recherche clinique en France » est prévue pour avril 2024.

³ Cf. la composition du groupe de travail et la liste des auditions en annexes 1 et 2.

⁴ D. Sicard, (2009), *L'éthique médicale et la bioéthique*, PUF, p. 49.

allié. L'inscription de la science médicale dans un cadre éthique rigoureux est la garantie de son autorité face aux dérives de toute nature⁵.

Répondre à la question posée sur le cadre éthique de la recherche clinique nécessite une vision claire de la définition de celle-ci. La plus usuelle est donnée par l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) : « La recherche clinique correspond aux études scientifiques réalisées sur la personne humaine, en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales. Il s'agit de recherches prospectives qui impliquent le suivi de patients ou de volontaires sains. Ces recherches sont indispensables pour mieux comprendre les maladies, mieux les traiter, et pour identifier les facteurs de risque potentiels »⁶. Le point central de cette définition est que la recherche clinique a pour objet *le développement des connaissances* dans le but d'accroître l'efficacité de la médecine par la science au bénéfice de tous. Elle se distingue en cela du soin qui vise à améliorer, autant qu'il est possible, la santé d'un patient, même si l'ambition de faire reculer la maladie scelle théoriquement une continuité entre recherche et soin. L'intention générale de la recherche par distinction de la visée individuelle du soin soulève des questions qui sont le cœur des réflexions éthiques suivantes.

Cette distinction fut clairement établie pour la première fois aux Etats-Unis par le Rapport Belmont (1979)⁷ publié à la suite de plusieurs graves dérives dans le champ de la recherche médicale. Elle irrigue aujourd'hui la plupart des législations et notamment la loi française en vigueur⁸. On en déduit que l'amélioration de la recherche clinique n'a pas pour objet premier de faciliter l'accès de patients français aux fruits de la recherche française. Sur le plan des principes, en effet, la recherche en santé est un bien public mondial destiné à bénéficier à tous les humains par-delà les frontières. La diffusion immédiate en France (mais pas partout dans le monde, faute de moyens) des vaccins contre la Covid-19 mis au point à l'étranger en a été une belle illustration. L'usage national d'un produit d'une recherche réalisée à l'étranger n'est ainsi susceptible de soulever une objection éthique que si les règles ayant encadré cette recherche fixaient des exigences inférieures à celles de la loi française concernant notamment la protection des personnes ayant participé aux essais. A cet égard, le souhait exprimé par les ministres auteurs de la saisine du CCNE d'améliorer l'efficacité de la recherche clinique française est légitime en ce qu'il tend à réduire le risque qu'en l'absence de produits de santé mis au point dans des conditions éthiques satisfaisantes, on fasse appel à des produits conçus dans un cadre éthique moins-disant.

⁵ Cf. par exemple, le rapport de l'Inspection générale des affaires sociales et de l'Inspection générale de l'éducation, du sport et de la recherche : « Contrôle de l'IHU Méditerranée-Infection », août 2022. Voir aussi, sur le même thème, C. O'Grady, "The Reckoning", *Science*, vol. 383, issue 6687, 8 mars 2024.

⁶ Site de l'Inserm, rubrique « recherche clinique », publiée le 7 juin 2021 : <https://www.inserm.fr/nos-recherches/recherche-clinique/la-recherche-clinique/>

⁷ Cf. la première partie du présent avis.

⁸ Loi n°2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine, dite loi Jardé : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000025441587/>.

En outre, offrir un cadre plus dynamique à la recherche clinique française en simplifiant, si possible, son cadre juridique, en améliorant son organisation, en accroissant ses ressources humaines et financières, peut amplifier l'attractivité des centres hospitalo-universitaires (CHU) et également des centres hospitaliers et des laboratoires de recherche installés sur le territoire national et permettre ainsi d'offrir à de jeunes chercheurs des opportunités d'y développer leurs talents et leurs carrières.

La difficulté de l'exercice visant à renforcer cette attractivité de la recherche clinique est double. D'une part, le cadre juridique en vigueur est le fruit d'une double législation, nationale et européenne, ce qui rend complexe toute perspective de réforme et ce d'autant plus que le cadre juridique européen qui régit notamment la recherche sur les nouveaux médicaments et dispositifs médicaux est issu de règlements récemment entrés en vigueur⁹. D'autre part, ce cadre juridique a pour principal objet de protéger les personnes qui se prêtent à des essais et ou des investigations cliniques ou d'étude de performance et qui peuvent être des patients aussi bien que des volontaires sains. Toute modification du régime de protection de ces personnes ne peut donc être envisagée que d'une main tremblante guidée par les principes éthiques rappelés tout au long du présent avis. Au total, l'objectif de simplification, d'allègement, des procédures d'engagement des essais cliniques est-il atteignable ? La question se pose car il y a un certain paradoxe, voire un défi, à espérer simplifier les procédures lorsque les problèmes de fond se complexifient. Or le vieillissement de la population et les nouvelles perspectives de la science médicale, parfois vertigineuses comme on le verra à la fin du présent avis, nourrissent la complexité. Il convient cependant de maintenir le dynamisme de la recherche clinique car il est le gage du progrès médical.

La réflexion éthique sur la recherche clinique est le fruit d'une longue et riche maturation. C'est pourquoi le présent avis propose en sa première partie d'évoquer les points forts des réflexions éthiques passées. En deuxième partie, il présente une synthèse de l'évolution juridique qui a conduit au cadre actuel, national et européen, de la recherche clinique. En troisième partie, il examine l'apport éthique des Comités de protection des personnes (CPP) et des autres instances qui concourent à l'autorisation des protocoles de recherche clinique. Enfin, une quatrième partie est consacrée aux enjeux éthiques de situations particulières, notamment celles relatives aux recherches initiées en situation d'urgence.

⁹ 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, entré en vigueur en janvier 2022, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536>. D'autres règlements encadrent les investigations cliniques pour les dispositifs médicaux et les études de performance pour les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro.

I. LES POINTS FORTS DES REFLEXIONS ETHIQUES PASSEES

1. LES CONFLITS DE VALEURS ET LE « NOYAU CONSENSUEL »

Apprécier le cadre éthique dans lequel s'exerce la recherche clinique est une tâche ardue pour la raison exprimée en mots très simples par Anne Fagot-Largeault : « Nos sociétés démocratiques ont admis le pluralisme des opinions éthiques »¹⁰. Le pluralisme en ce domaine trouve ses racines dans deux grands courants de la philosophie morale qui cheminent depuis plus de deux siècles sur des voies en partie divergentes.

Le premier courant, porteur d'une éthique *déontologique*, part de « la valeur individuelle irréductible de chaque personne en tant que telle »¹¹. Il en déduit que certaines règles morales sont universellement valides et de portée absolue et s'expriment le plus souvent par l'obligation négative de *ne pas faire* afin de préserver le respect dû à la personne humaine. Kant a exprimé cette conception par sa célèbre formule : « Agis de telle sorte que tu traites toujours l'humanité en toi-même et en autrui comme une fin et jamais seulement comme un moyen »¹². L'affirmation de la valeur absolue de la personne humaine est aujourd'hui au fondement des grandes déclarations des droits de l'homme, aussi bien nationale (Déclaration de 1789) qu'internationale (Déclaration universelle de 1948) qui sanctuarisent les valeurs d'autonomie et de dignité rassemblées par Kant : « L'autonomie est le principe de la dignité de la nature humaine et de toute nature raisonnable »¹³.

Le second courant, porteur d'une éthique *utilitariste*, critique la vision kantienne en laquelle il voit « une conception transcendante du bien moral », loin des exigences de la vie concrète, et lui substitue une conception philosophiquement moins ambitieuse selon laquelle « une action ne peut être jugée moralement bonne ou mauvaise qu'en raison de ses conséquences, bonnes ou mauvaises, pour le bonheur des individus concernés »¹⁴. Conçue par Jeremy Bentham et John Stuart Mill, elle irrigue la pensée anglo-saxonne depuis deux siècles en valorisant moralement les actions qui maximisent le bien-être et minimisent la peine du plus grand nombre. Elle a été critiquée à son tour par l'école kantienne contemporaine, notamment par John Rawls, précisément en ce qu'elle néglige le caractère unique de chaque personne et en ce qu'elle ouvre « la possibilité de réduire ou

¹⁰ A. Fagot-Largeault, (2010), *Médecine et philosophie*, PUF, p. 175. A. Fagot-Largeault, psychiatre et philosophe, ancienne membre du CCNE, est professeure émérite au Collège de France où elle occupait la chaire de philosophie des sciences biologiques et médicales.

¹¹ A. Berten, (2004), Article « déontologisme » du Dictionnaire d'éthique et de philosophie morale établi sous la direction de M. Canto-Sperber, PUF Quadrige.

¹² E. Kant, (1785), *Fondements de la métaphysique des mœurs*.

¹³ E. Kant, *Ibid.*

¹⁴ C. Audard, Article « Utilitarisme » du Dictionnaire d'éthique et de philosophie morale précité.

même de sacrifier des libertés et des droits fondamentaux si cela augmente le bien-être total »¹⁵.

Entre affirmation de la portée universelle de certains principes et valeur relative des conceptions du Bien, entre respect absolu de l'individu et considération prioritaire du bénéfice pour la majorité, on mesure les divergences potentielles importantes voire radicales entre les deux écoles. Est-ce à dire, comme s'interroge A. Fagot-Largeault, que nous devons nous résoudre à n'avoir rien en commun, ni tradition religieuse, ni loi morale universelle, ni une idée du Bien ? Est-ce à dire, poursuit-elle, que nous devons nous ranger à l'opinion du philosophe américain spécialiste de bioéthique Tristram Engelhardt selon laquelle nous ne pouvons plus nous rassembler qu'autour d'une éthique *procédurale* seulement apte à rendre possible une discussion sur des valeurs irrémédiablement pluralistes¹⁶ ? Non, répond A. Fagot-Largeault, il existe un « noyau consensuel »¹⁷.

Prenant l'exemple de la recherche sur l'être humain, la philosophe et médecin française estime que ce noyau consensuel dégagé au cours des cinquante dernières années aux Etats-Unis puis dans les autres nations actives dans la recherche médicale, est composé des valeurs et principes suivants : le consentement libre et éclairé¹⁸ et l'autonomie de décision des personnes qui se prêtent à une recherche, la confidentialité des données personnelles recueillies au cours de cette recherche, l'analyse soigneuse de la balance entre les bénéfiques et les risques, le respect d'une éthique de la bienfaisance qui vise à maximiser le bien et minimiser le mal, le sérieux de l'objectif scientifique recherché ainsi que de la méthode mise en œuvre, la publicité des résultats de la recherche, y compris si ceux-ci sont négatifs.

Comment s'est forgé ce noyau consensuel qui, notamment en France, a irrigué les législations ultérieures (cf. 2^{ème} partie du présent avis) ? Le cadre historique de son élaboration progressive est riche d'enseignements.

2. LE POIDS DE L'HISTOIRE

Il est usuel de voir dans le « code de Nuremberg »¹⁹ établi en 1947 à la suite des crimes commis par des médecins-chercheurs sous le régime nazi la source des principes éthiques de la recherche médicale. Ce document constitue en effet un moment décisif de l'histoire de l'éthique médicale. Mais il n'est pas inaugural : l'inquiétude éthique a accompagné les premiers pas de la médecine. Le fameux « serment » attribué à Hippocrate

¹⁵ C. Audard, *Ibid.*

¹⁶ H. Tristram Engelhardt, (1986), *The foundations of Bioethics*, Oxford University Press, Trad. fse, *Les fondements de la bioéthique*, Les Belles Lettres (2015).

¹⁷ A. Fagot-Largeault. Op. cit. pp. 176-179.

¹⁸ Dans la suite de cet avis, la notion de consentement devra toujours être entendue comme consentement *libre et éclairé*.

¹⁹ P. Amiel, « Code de Nuremberg » : texte original en anglais, traductions et adaptations en français - <https://www.inserm.fr/wp-content/uploads/2017-11/inserm-codenuremberg-tradamiel.pdf>.

en est la preuve en ce qu'il affirme, dès le siècle de Périclès, un principe demeuré jusqu'à nos jours un fondement de l'éthique médicale : *Primum non nocere* (d'abord ne pas nuire²⁰). D'autres penseurs ont poursuivi la réflexion éthique alors même que les connaissances médicales ne progressaient que lentement. Ainsi le grand philosophe et médecin du Moyen Âge, Moïse Maïmonide, élabore cette pensée restée sous le nom de « prière de Maïmonide » : « Mon Dieu, fais que je ne voie que l'homme dans celui qui souffre. Fais que mon esprit reste clair auprès du lit du malade et qu'il ne soit distrait par aucune chose étrangère afin qu'il ait présent tout ce que l'expérience et la science lui ont enseigné, car grandes et sublimes sont les recherches scientifiques qui ont pour but de conserver la santé et la vie de toutes les créatures »²¹. Voici donc près de neuf siècles qu'il est assigné à la recherche médicale le but « sublime » de conserver la santé et la vie. Plus récemment, en 1803, le médecin anglais Thomas Percival exprime « la première formulation claire de l'éthique médicale » et en 1847, *l'American Medical Association* « s'appuie sur le travail de Percival pour constituer son premier code d'éthique »²².

Mais il est vrai que la nature des crimes nazis constitue un tournant historique. D'abord en ce que les expériences pratiquées sur des êtres humains furent d'une cruauté inouïe, et peut-être surtout parce que ces expériences ne furent pas engagées uniquement par des tortionnaires guidés par l'idéologie raciste et antisémite prévalant dans les camps d'extermination, mais par certaines des plus éminentes autorités scientifiques allemandes de l'époque. Lors du procès de ces médecins qui s'ouvrit en décembre 1946 à Nuremberg, aussitôt après celui des plus hauts responsables civils et militaires du régime nazi, la défense fit valoir des arguments qui, malgré l'atrocité des faits rapportés, mirent l'accusation en difficulté. La défense soutint d'abord, preuves à l'appui, que des pratiques d'une nature comparable en ce qu'elles constituaient des déviations éthiques majeures c'est-à-dire des expériences médicales dangereuses voire potentiellement mortelles pratiquées sur des personnes sans leur consentement (notamment sur des prisonniers), s'étaient déjà produites, en période de paix, aux Etats-Unis et au sein d'autres nations démocratiques²³. Et la défense soutint surtout que les expériences nazies n'avaient aucun caractère de représailles ou de vengeance sadique mais avaient été effectuées de manière parfaitement désintéressée par les chercheurs en cause, au bénéfice de la science et dans le seul but de développer les connaissances médicales²⁴.

La force dérangement de ces arguments et le vide juridique qu'ils faisaient apparaître dans le domaine de l'encadrement des recherches médicales ont convaincu les juges du tribunal de Nuremberg de rédiger dix principes de protection des personnes qu'ils ont

²⁰ Hippocrate, médecin et philosophe grec (vers 460 av JC – 377 av JC).

²¹ Moïse Maïmonide (1138-1204).

²² T. Beauchamp, (2019), *L'approche des quatre principes*, In *Philosophie du soin*, Textes réunis par G. Durand et G. Dabouis, Vrin, p. 222-241.

²³ B. Halioua, *Du procès au Code de Nuremberg : principes de l'éthique biomédicale*, In *Traité de bioéthique: I - Fondements, principes, repères* (sous la direction de Emmanuel Hirsch. Vol 1 p.235-248), Érès, 2010. <https://doi.org/10.3917/eres.hirsc.2010.01.0233>.

²⁴ En particulier sur les affections qui touchaient les armées du Reich : typhus, gangrène, etc.

AVIS 145

inclus dans les attendus de leur jugement d'août 1947. Ces principes sont depuis lors désignés sous le nom de « code de Nuremberg ». Ils s'ouvrent par le principe du consentement volontaire, libre et éclairé, lequel sous-tend pour le professionnel le devoir de donner à la personne qui se prête à un essai une information complète et loyale de telle sorte qu'elle soit en mesure d'apprécier les conséquences de sa décision. La violation absolue de ce principe par les médecins condamnés à Nuremberg a conduit les juges à le placer au premier rang de leur décalogue éthique. Deux principes concernent la qualité scientifique de la recherche. L'un est relatif au sérieux de la recherche elle-même, l'autre à la qualification des professionnels qui la conduisent. Cinq autres (ce qui montre l'importance accordée par le tribunal à la lutte contre la douleur après les terribles témoignages produits à Nuremberg) ont trait à la prise en compte de la douleur et des éventuels effets délétères de la recherche sur la personne. Cette recherche doit pouvoir être interrompue à tout moment par le patient ou par le médecin. Le code exige également que les recherches sur l'être humain soient précédées par des expériences sur des animaux. Enfin, il comporte la première expression de la problématique bénéfices/risques qui irrigue encore aujourd'hui la législation sur la recherche clinique²⁵.

Il ressort de ce document que, dès les lendemains de la deuxième Guerre Mondiale, la plupart des grands principes de l'éthique de la recherche médicale furent clairement établis. Mais ils étaient exprimés par un texte qui ne revêtait aucune force juridique autre que de motiver la condamnation de la plupart des accusés du procès de Nuremberg. Et paradoxalement, malgré le retentissement de celui-ci, ni les Etats-Unis, ni aucune autre grande démocratie ne s'attachèrent à leur donner force juridique. Cela fut critiqué par un grand psychiatre et éthicien nord-américain, Jay Katz, qui écrivit à propos de la façon dont le Code était perçu « C'était un bon code pour des barbares, mais un code inutile pour des médecins normaux »²⁶. En clair, il ne se passa rien pendant près de deux décennies. La communauté médicale réagit finalement sous la forme de la « Déclaration d'Helsinki » de juin 1964²⁷ aux termes de laquelle l'Association médicale mondiale recommandait le respect de principes éthiques fondamentaux dans la pratique de la recherche médicale. Néanmoins il faut attendre la version de 1975 pour que soit clairement énoncé le fait que « les intérêts du sujet doivent toujours passer avant ceux de la science ou de la société ». Enfin est introduite la notion de représentant du participant à la recherche lorsque celui-ci n'est pas en capacité de consentir.

Parallèlement à l'élaboration de ces textes, trois événements relatifs à la recherche médicale conduisirent enfin les autorités politiques à prendre leurs responsabilités. Le premier fut la publication, en 1966, par le prestigieux *New England Journal of Medicine*,

²⁵ Le texte des dix principes du code de Nuremberg figure dans l'article de B. Halioua cité dans la note 23.

²⁶ Voir également à ce sujet, F. Lemaire in : « Les 60 ans du procès des médecins de Nuremberg Pourquoi le Code n'a-t-il pas été appliqué avant plusieurs décennies ? », (2007), *Med Sci* ; 23 : 1063-1068.

²⁷ Déclaration d'Helsinki de l'AMM – principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains adoptée par la 18e Assemblée générale de l'AMM, Juin 1964, et amendée neuf fois depuis lors - <https://www.wma.net/fr/policies-post/declaration-dhelsinki-de-lamm-principes-ethiques-applicables-a-la-recherche-medicale-impliquant-des-etres-humains/>.

d'un article rédigé par Henri Beecher, Professeur et fondateur de l'anesthésie moderne au Massachusetts General Hospital de Boston (Harvard) qui décrivait vingt-deux études parues dans des revues scientifiques et démontrait que ces recherches avaient été conduites dans des conditions éthiques très critiquables²⁸. Un médecin anglais fit également paraître un livre au succès retentissant où il décrivait plus de deux cents expériences de telle nature²⁹. Les deux auteurs furent sévèrement critiqués par leurs pairs pour « le déshonneur qu'ils jetaient sur la profession médicale ». Le deuxième évènement se situe en 1967, lorsque le chirurgien sud-africain Christiaan Barnard entreprit la première tentative de transplantation cardiaque. Celle-ci et les suivantes échouèrent dans des conditions qui soulevèrent jusqu'au Congrès des Etats-Unis des questions éthiques majeures. Enfin, le troisième temps fort qui pesa peut-être le plus lourd dans le déclenchement d'une riposte éthique officielle, fut la révélation en 1972 du scandale Tuskegee, du nom de la ville de l'Etat sudiste de l'Alabama où une expérience fut débutée en 1932 pour étudier l'évolution de la syphilis pendant une période de quarante ans sur une population de quatre cents hommes noirs. Ils ne reçurent aucun traitement, alors qu'au cours des années 1940, il fut établi que la pénicilline avait un effet souverain contre cette maladie et qu'avant même sa découverte, il existait déjà des traitements ayant une certaine efficacité et dont aucun sujet n'avait bénéficié³⁰.

Les autorités américaines chargèrent alors une commission de concevoir un cadre éthique pour la recherche clinique³¹. Ce ne fut pas sans difficulté car une partie de la communauté scientifique exprima de fortes réticences à toute idée de cadrage éthique. Le Pr Barnard accompagné d'un récent Prix Nobel américain de médecine vint ainsi arguer de ce que « des intellectuels moralisateurs pourraient utiliser un comité d'éthique pour faire obstruction aux progrès de la science et de la médecine »³². Une telle attitude était bien décrite dans l'article de Beecher déjà cité dans lequel il écrivait « il y a une conception prévalant dans certains cercles sophistiqués que l'attention portée à ce sujet [l'explication des risques et l'obtention du consentement] bloquerait le progrès »³³.

De nombreuses autres prises de position par des sommités médicales réclamant la « liberté de chercher », sans autre contrainte que leur propre jugement, pourraient être ci-

²⁸ H. K. Beecher, (1966), "Ethics of clinical research", *New England Journal of Medicine* ; 274: 367-72.

²⁹ M. Pappworth, (1967), "Human Guinea Pigs. Experimentation on man: when should your life be risked (yours....or your brother's) for medical research?", 242 p., <https://doi.org/10.1201/9781003371182>.? Routledge, London.

³⁰ M. J. Tobin, (2022), "Fiftieth Anniversary of Uncovering the Tuskegee Syphilis Study: The Story and Timeless Lesson", *Am J Respir Crit Care Med* ; 205: 1145-1158.

³¹ The National Commission for the protection of human subjects of biomedical and behavioral research. Cette commission tint ses travaux dans le centre de conférence Belmont (Maryland) qui a donné son nom au rapport.

³² J. D. Brian, R. Cook-Deegan, (2017), "What's the use? Disparate proposes of US federal bioethics commission", *The Hastings Center Report*, Vol 47, n°3/2017.

³³ Cf. également une déclaration de Leo Alexander, psychiatre américain d'origine autrichienne pourtant témoin de l'accusation au procès de Nuremberg qui, à propos de ses propres recherches dont l'éthique avait été critiquée, avait écrit : « Devrions-nous nous soumettre aux caprices des lois politiques ou adhérer à nos lois immuables de l'éthique médicale ? Les lois temporelles ne sont guère que des mots écrits sur du sable ». *New England Journal of Medicine* 1973; 289:324-25.

AVIS 145

tées. Le but n'est pas de tenter de montrer une déficience morale de la part de certains investigateurs, mais de souligner l'importance du regard extérieur dans le jugement du caractère éthique d'une recherche. De telles réticences furent cependant surmontées de telle sorte que ce processus de renaissance éthique eut deux effets majeurs.

Le premier fut le « Rapport Belmont » produit en avril 1979 par la commission nationale américaine précitée³⁴. Ce rapport, après avoir salué le mérite des juges du tribunal de Nuremberg dans leur première tentative d'élaborer des règles éthiques, accomplit un travail d'approfondissement et de clarification à l'origine de son retentissement considérable. Le point le plus remarquable est sans doute qu'avant de dégager trois grands principes éthiques de la recherche médicale, le Rapport Belmont affirme l'importance de la distinction entre la recherche et le soin. Il relève que cette distinction est souvent occultée par le fait qu'un même patient peut faire l'objet simultanément d'une thérapie et d'une recherche. Mais il est essentiel de préserver la différence conceptuelle entre les deux. Un soin a pour objet d'établir un diagnostic et de dispenser un traitement au bénéfice d'un patient individuel. Une recherche a pour objet de tester une hypothèse en vue de développer des connaissances généralisables. La règle générale, ajoute le rapport Belmont, est que si une activité médicale inclut une composante de recherche, celle-ci doit faire l'objet d'une évaluation en vue de la protection des personnes.

Après ce préalable solennel, le Rapport Belmont définit ce qu'il nomme les trois « principes éthiques de base » :

- le respect des personnes qui implique l'autonomie de celles-ci dans les décisions médicales les concernant ;
- le principe de bienfaisance (« *beneficence* ») dont découle l'obligation de ne pas nuire (« *non-maleficence* », référence au serment d'Hippocrate) et celle de maximiser les bénéfices et minimiser les risques et les désagréments dans la conduite d'une recherche clinique ;
- le principe de justice qui se traduit par l'exigence que les avancées scientifiques obtenues au terme d'une recherche bénéficient de manière égale à toutes les personnes concernées (« *fairness in distribution* ») en veillant en particulier à ce que les risques éventuels ne soient pas encourus par des personnes défavorisées ou vulnérables au bénéfice principal de personnes favorisées.

Bien entendu, le Rapport Belmont détaille ensuite chacun de ces trois principes en insistant particulièrement sur l'importance du consentement individuel à la recherche et sur la qualité de l'information donnée à son égard, laquelle doit comporter une analyse loyale des risques et des bénéfices potentiels.

³⁴ The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral, (1978), *Ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research*, 40 p.

Le second effet de l'initiative de relance de la réflexion éthique au milieu des années 1970 fut d'activer les travaux universitaires. Et c'est ainsi que, simultanément à la parution du rapport Belmont (1979), fut publié un ouvrage des philosophes Tom Beauchamp et James Childress dont les réflexions convergeaient grandement avec celles du Rapport Belmont et qui connut un écho mondial³⁵. Il demeure une référence dans le domaine de l'éthique biomédicale.

Ainsi, les terribles dérives causées par l'*hubris* scientifique non seulement sous des régimes totalitaires mais aussi en des temps démocratiques, ont suscité un sursaut politique et moral permettant, à la fin des années 1970, de dégager des principes de protection de la personne qui ont conduit dans les décennies suivantes – et dès les années 1980 en France – à la création de comités d'éthique, suivie à compter de 1988, de la rédaction d'une législation encadrant la recherche clinique³⁶.

3. LA REFLEXION ANTERIEURE DU CCNE

La protection des personnes, malades ou en bonne santé, incluses dans des essais médicaux, a fait l'objet d'une forte attention du CCNE dès son origine. Moins d'un an après sa création, il consacrait à ce thème son avis n° 2 du 9 octobre 1984³⁷.

A cette date, les acteurs de la santé et de la recherche ont été sensibilisés à ces enjeux par des réflexions et des déclarations solennelles effectuées au niveau mondial³⁸, mais aucune législation spécifique n'était encore intervenue en France. Le CCNE fit donc œuvre inaugurale en recommandant dès 1984 l'intervention d'un cadre législatif et surtout en exposant les principes éthiques sur lesquels un tel cadre devrait se fonder.

3.1 L'avis n° 2 du 9 octobre 1984

L'avis n° 2 du 9 octobre 1984³⁹ est consacré aux essais de nouveaux traitements chez l'homme.

Le CCNE y affirme en premier lieu que « l'évaluation d'un nouveau traitement est un devoir » car il n'est pas conforme à l'éthique d'administrer un traitement dont on ne sait, alors que l'on pourrait le savoir, s'il est efficace, voire le plus efficace parmi tous les traitements disponibles, ou s'il est inutile voire nocif.

³⁵ T. Beauchamp, J. Childress, (1979 et éditions subséquentes), *Principles of biomedical ethics*, Oxford University Press.

³⁶ Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale, dite « Huriet-Sérusclat », <https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/loihuriet.pdf>.

³⁷ CCNE, Avis n° 2, « Avis sur les essais de nouveaux traitements chez l'homme. Réflexions et propositions », 9 octobre 1984, <https://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/2021-02/avis002.pdf>.

³⁸ Cf. le point 2 précédent.

³⁹ Cf. supra.

AVIS 145

Ayant posé ce principe de l'évaluation, le CCNE évoque en second lieu les cinq conditions à respecter pour qu'un essai sur la personne humaine soit acceptable d'un point de vue éthique :

- L'essai sur la personne humaine doit avoir réuni *des garanties préalables*, dites « pré-requis », que sont une expérimentation pharmacologique et toxicologique *in vitro* ainsi qu'une expérimentation sur plusieurs espèces animales.
- L'essai doit être conduit par une équipe de qualité garantissant *la valeur scientifique du projet*.
- *Le bilan des risques et des avantages doit être « acceptable »*. L'avis évoque, d'une part, la situation du volontaire sain qui, par définition, ne peut attendre aucun bénéfice personnel de l'essai et qui ne peut donc y être inclus que si le risque encouru est minime. Il envisage, d'autre part, la situation du patient en soulignant que son intérêt est prioritaire mais que si le traitement soumis à l'essai offre un bénéfice attendu pour la collectivité très important, au prix d'un trouble mineur et temporaire, l'essai peut être envisagé à titre exceptionnel.
- L'obtention d'un *consentement libre et éclairé* en distinguant une nouvelle fois la situation des personnes incluses dans un essai dans le cadre de leur traitement et celle des volontaires sains ainsi que la situation des personnes capables et celle des sujets juridiquement incapables.
- L'essai doit être soumis à *l'avis préalable d'un comité d'éthique*⁴⁰. Le CCNE précise que ces comités seraient composés de « personnalités d'origines variées » qui rendraient leur avis « dans un délai court » ce qui nécessite que leur soient accordées des ressources humaines et financières adéquates.

Le CCNE souhaite rappeler ici les cinq conditions éthiques initialement définies car si elles ont pu par la suite être précisées ou légèrement infléchies, elles constituent un socle d'une remarquable robustesse. Nous verrons dans la deuxième partie du présent avis qu'elles ont inspiré la première loi française en ce domaine, intervenue en 1988.

3.2 L'avis n° 58 du 12 juin 1998

L'avis n° 58 du CCNE⁴¹ est consacré à l'un des points les plus délicats préalables à l'acte de soin ou à l'engagement d'une recherche incluant la personne humaine. Il s'agit de l'information de ces personnes et de leur consentement aux actes en cause.

En préambule, le CCNE relevait que ces thèmes de l'information et du consentement du patient sont au cœur de deux positions éthiques susceptibles de connaître des tensions l'une envers l'autre. La première position, dite *téléologique*, est fondée sur le principe de bienfaisance et confère au médecin, réputé savoir ce qui est bénéfique à son patient, un pouvoir de décider pour lui. Elle a souvent été critiquée, à juste titre, du fait de la préémi-

⁴⁰ On rappelle qu'à cette date aucune législation n'impose un tel examen éthique.

⁴¹ CCNE, Avis n° 58, « Consentement éclairé et information des personnes qui se prêtent à des actes de soin ou de recherche », 12 juin 1998, <https://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/2021-02/avis058.pdf>.

nence qu'elle accorde au paternalisme (voire à l'autoritarisme) médical. La seconde position, dite *déontologique*, est fondée sur le principe d'autonomie de la personne qui induit le respect de son droit de décider pour elle-même. Le CCNE note que par le passé le pouvoir médical imposait souvent ses choix tandis qu'une tendance récente vise à concilier l'autorité médicale et l'autonomie du patient. On retrouvera cette tension au cours des décennies suivantes, notamment lors de l'élaboration de la loi du 4 mars 2002 sur les droits des malades⁴² qui franchit une étape importante vers l'autonomie du patient ainsi que lors des deux lois du 22 avril 2005⁴³ et du 2 février 2016⁴⁴ sur l'accompagnement des patients en fin de vie.

Après avoir souligné cette tendance de la société et du droit à évoluer vers une plus grande autonomie de décision laissée au patient, le CCNE faisait part de son inquiétude qu'une « dérive légaliste et judiciaire » vienne altérer la relation entre le médecin et le patient. En d'autres termes, l'information du patient pourrait devenir le vecteur d'un transfert de responsabilité du médecin vers le patient dès lors que celui-ci aurait été mis en capacité d'initier lui-même le traitement dont il fait l'objet. Dans ce jeu de dupes, l'information du patient ne serait plus seulement un vecteur de respect de la personne malade mais d'abord le moyen de protéger le médecin de poursuites judiciaires éventuelles en cas d'échec du traitement. Contre cette dérive potentielle, le CCNE estime, aux termes de son avis de 1998, que « la décision partagée » entre le médecin et son patient doit rester « la forme de décision la plus souhaitable ». Il plaide en particulier en faveur d'une décision partagée pour engager l'expérimentation d'une thérapeutique nouvelle.

S'agissant de cette expérimentation, le CCNE rappelait l'exigence d'un « consentement de qualité », c'est-à-dire précédé d'une information claire et adaptée. Il convient de prendre en compte la capacité de discernement du malade. Le CCNE soulignait que « le devoir d'informer n'implique pas le droit de le faire sans ménagement ni de manière abrupte ». Le CCNE est revenu sur ce point dans son avis n° 73 du 20 septembre 2002 consacré aux essais de phase 1 en cancérologie⁴⁵. On rappelle que les essais de phase 1 sont les premiers à intervenir chez l'homme après la phase d'expérimentation animale et n'ont pas pour finalité principale d'apprécier un effet thérapeutique mais de tester la toxicité de la nouvelle molécule. Cette caractéristique doit être énoncée au participant car « l'unique manière de réduire la tension éthique suscitée par ces essais de phase 1 » est la clarté du contrat réciproque de confiance entre le patient et le médecin. Le sujet est si sensible que le CCNE préconisait que « un modèle national voire européen de notes d'information et de formulaires de consentement contenant les éléments obligatoirement

⁴² Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, dite « Kouchner », <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFCTA000000889846>.

⁴³ Loi n° 2005-370 du 22 avril 2005 relative aux droits des malades et à la fin de vie, dite « Leonetti », <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000446240/2005-04-23/>.

⁴⁴ Loi n° 2016-87 du 2 février 2016 créant de nouveaux droits en faveur des malades et des personnes en fin de vie, dite « Claeys-Leonetti », <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT00003197025>.

⁴⁵ CCNE, Avis n° 73, « Les essais de phase I en cancérologie », 20 septembre 2002, <https://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/2021-02/avis073.pdf>.

inclus soit établi et remis aux investigateurs pour les aider à promouvoir les bonnes pratiques ».

Dans ses conclusions de l'avis n°58, le CCNE évoquait des situations particulières qui appelaient des réflexions complémentaires à venir :

- Les situations d'urgence où le consentement pourrait être présumé ;
- La situation des personnes juridiquement incapables auprès desquelles le consentement doit être recherché en leur livrant une information adaptée à leur capacité de compréhension ;
- La situation des personnes particulièrement vulnérables pour lesquelles il conviendrait de prévoir un mandataire ;
- Enfin, le CCNE mentionnait avec force la situation des personnes hors d'état de consentir. Il ne tranchait pas la question qualifiée « d'extrêmement difficile » soulevée par la participation de ces personnes à une recherche biomédicale mais soulignait qu'il serait « injuste de priver ces catégories de patients de toute recherche sur les pathologies dont ils sont affligés ».

3.3 L'avis n° 79 du 18 septembre 2003

Cet avis fut sollicité par le gouvernement à la suite de la publication de la Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001⁴⁶. Celle-ci ordonnait le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais de médicaments à usage humain. Le CCNE était appelé à rendre un avis sur les conditions éthiques de tels essais afin de guider la transposition de cette directive en droit français.

Ce fut l'occasion pour le CCNE, aux termes de son avis n° 79⁴⁷, d'approfondir les points soulevés en conclusion de son avis n°58 et mentionnés ci-dessus. Il le fit après avoir souligné l'importance d'une évolution doctrinale actée par la directive 2001/20/CE. Suite aux réflexions de nombreux scientifiques, celle-ci abandonne la notion de recherche « avec ou sans bénéfice direct »⁴⁸ pour le patient et lui substitue une analyse de l'équilibre « bénéfices/risques ». Le CCNE approuva cette évolution en notant qu'elle « ne pose pas de problème éthique en soi dans la mesure où elle est compatible avec le respect de la personne ». Il relevait également que ce nouveau cadre doctrinal faisait désormais l'objet d'un consensus international.

⁴⁶ Directive n° 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, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0020>.

⁴⁷ CCNE, Avis n° 79, « Transposition en droit français de la directive européenne relative aux essais cliniques de médicaments : un nouveau cadre éthique pour la recherche sur l'homme », 18 septembre 2003, <https://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/2021-02/avis079.pdf>.

⁴⁸ Notion issue de la loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales, dite « Huriet-Sérusclat », dont il sera question plus loin.

Le CCNE réexamine dans ce nouveau cadre les points les plus difficiles déjà mentionnés en 1998. Il affirme que « la question essentielle (...) est celle du respect de la personne avant les éventuelles contraintes imposées par le progrès scientifique », notamment en cas d'impossibilité pour le patient d'exprimer son consentement. Il s'agit d'un côté de permettre à la science de progresser vers la résolution de pathologies qui ont produit un empêchement cognitif du patient et, de l'autre, de protéger la personne d'une science sans limite. De cette tension au cœur du jugement éthique, le CCNE tire les recommandations suivantes :

- « Les situations où la personne ne peut consentir, quel que soit son état, ne peuvent jamais être réglées simplement par le recours au consentement d'un tiers », sauf cas exceptionnels prévus par la loi. Un Comité de protection des personnes doit porter une « extrême attention » à l'intérêt de la personne en cause.
- En situation d'urgence où le patient n'est pas apte à consentir et où aucun tiers de confiance n'est présent, des recherches peuvent être menées si elles n'entraînent aucun préjudice, ni aucune contrainte excessive à son encontre. Le CCNE propose en outre que, en cas de risque de préjudice pour le patient, ce risque soit soumis à une réflexion approfondie d'un Comité de protection des personnes (CPP), comité d'éthique indépendant et pluridisciplinaire, tenant compte de tous les points de vue et pas seulement de l'intérêt des chercheurs. Cette position destinée à ne pas écarter toute notion d'intérêt collectif, constitue l'expression d'une divergence avec la Directive européenne du 4 avril 2001 qui, fidèle à la position traditionnelle défendue par l'Allemagne, disposait qu'aucune dérogation (y compris en cas d'urgence) au principe du consentement explicite et préalable du patient ou de son représentant n'était possible.
- Les recherches sur volontaires sains qui par définition ne leur apportent pas de bénéfice mais les exposent à un risque potentiel doivent faire l'objet d'une attention particulière d'une nature différente de celle portée aux malades puisqu'ils sont, en principe, pleinement aptes à apprécier les risques pour eux-mêmes et les bénéfiques pour la collectivité.

Après avoir résumé ces trois grands avis intervenus par le passé dans le domaine de la recherche clinique, il convient de mentionner l'avis n° 38 du 14 octobre 1993⁴⁹ consacré à l'éthique de la recherche dans les sciences du comportement humain. Cet avis souligne que ce type de recherche « ne doit pas être l'occasion de manipulation ni de discrimination » et qu'il serait opportun que les protocoles de recherche dans les sciences du comportement humain soient soumis au préalable à l'avis d'un comité de protection des personnes qui veillerait notamment à ce que la sécurité et la dignité des personnes participant à l'étude soient protégées.

⁴⁹ CCNE, Avis n° 38, « Avis sur l'éthique de la recherche dans les sciences du comportement humain », 14 octobre 1993, <https://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/2021-02/avis038.pdf>.

4. LES ANALYSES DE L'INSPECTION GENERALE DES AFFAIRES SOCIALES

En 2012, la loi Jardé visant à clarifier le champ de la recherche sur la personne humaine⁵⁰ fut adoptée. La notion de recherche impliquant la personne humaine se substitue à celle de recherche biomédicale. Peu de temps après, et malgré ses qualités reconnues, nombre d'acteurs estimèrent le dispositif trop complexe. La ministre chargée de la santé demanda alors à l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS) d'explorer certaines pistes de simplification concernant le fonctionnement des CPP. L'IGAS remit son rapport en janvier 2014⁵¹.

Son principal constat fut que toutes les réformes intervenues par le passé, jusqu'à la loi Jardé incluse, initiées dans l'objectif de la simplification, avaient échoué à l'atteindre. Cet échec récurrent a généré des tentatives de réforme radicale. Les trois composantes essentielles de celle-ci auraient été la fusion des 39 CPP issus de la loi Jardé en un CPP unique, sa professionnalisation et l'abandon par celui-ci de toute évaluation scientifique des projets au profit de leur seul examen éthique.

Mais à l'issue de son analyse, l'IGAS recommande de ne pas suivre ces pistes. Elle leur oppose deux objections. La première est qu'un réseau décentralisé de comités et leur composition ouverte à des citoyens bénévoles et non issus des milieux scientifiques constitue une composante essentielle de la démocratie en santé. Centraliser ces comités et en réserver les compétences à des spécialistes constituerait un recul de la place des patients dans le système de santé alors même qu'elle a été valorisée par la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé. L'IGAS souligne que la pertinence d'une recherche impliquant des personnes n'est pas qu'une question scientifique. C'est aussi une question de société qui justifie d'être évaluée par des citoyens étrangers à la discipline médicale en cause. Le pluralisme de la composition des comités est également une garantie de leur indépendance par rapport aux porteurs de protocoles de recherche et par suite, un facteur de protection des personnes qui se prêtent à ces recherches. L'IGAS accompagne son plaidoyer pour « le maintien du caractère généraliste des comités » d'une recommandation de créer une liste d'experts indépendants au sein de laquelle chaque comité pourrait puiser les compétences spécialisées pouvant être nécessaires à l'analyse d'un dossier.

La seconde objection de l'IGAS a trait à l'éventuelle réduction des compétences des CPP à la seule composante éthique des projets de recherche qui leur sont soumis. Dans cette optique, et toujours dans l'objectif de simplifier et raccourcir les procédures, les CPP n'exerceraient aucun contrôle de leur pertinence scientifique. Or l'IGAS estime

⁵⁰ Loi n°2°12-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine, dite « Jardé », <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000025441587/>.

⁵¹ IGAS, Rapport sur « L'évolution des comités de protection des personnes (CPP) évaluant les projets de recherche impliquant la personne humaine après la loi « Jardé » du 5 mars 2012 », https://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_2013-103R_CPP.pdf.

AVIS 145

« qu’aucune frontière claire ne peut être tracée entre le scientifique et l’éthique ». On rejoint ici la fameuse formule du premier président du CCNE, le professeur Jean Bernard, selon laquelle « tout ce qui n’est pas scientifique n’est pas éthique ». Il convient donc, selon l’IGAS, de conserver aux CPP une « part d’évaluation scientifique », indispensable à leur appréciation éthique, même si, comme cela est prévu par la loi Jardé tout comme par le règlement européen, l’essentiel de l’appréciation scientifique du projet de recherche est confié à d’autres instances exclusivement scientifiques.

Ayant ainsi soulevé de fortes objections à deux idées radicales de simplification, l’IGAS s’affirme en revanche favorable à un allègement de la tâche des CPP qui conduirait à leur retirer la mission d’évaluer les projets de recherche non interventionnelle (RIPH 3)⁵². Elle estime en effet que le cœur de la mission des CPP est de protéger les personnes des risques résultant de leur participation volontaire à des recherches et que dès lors qu’une recherche ne comporte pas de risque, il n’y a pas lieu de s’adresser à cette instance. Un tel allègement permettrait aux membres des CPP de se consacrer entièrement aux recherches impliquant la personne humaine (RIPH) de niveaux 1 et 2 et de traiter ces dossiers dans de meilleurs délais. Les CPP ont néanmoins exprimé à plusieurs reprises leur attachement à la conservation des RIPH 3 dans leur champ de compétence.

Enfin, l’IGAS relève qu’aux termes de la loi Jardé, les CPP ont pour mission essentielle de porter une appréciation éthique sur les projets de recherche même si, comme on vient de le dire, cette appréciation n’est pas séparable d’une certaine appréciation scientifique. Elle en conclut qu’il serait pertinent de modifier l’appellation des CPP et de les nommer « comités d’éthique de la recherche et de protection des personnes ». Le présent rapport fait sienne, on le verra, une telle suggestion.

A la lecture de ces analyses forgées il y a dix ans, on ne peut que constater la permanence d’un certain nombre de préoccupations, à commencer par celle de la complexité des procédures. Il convient donc aujourd’hui de ne pas rouvrir des pistes apparemment ambitieuses mais qui se sont révélées impraticables car présentant trop de risques de dégrader la protection des personnes. Il convient au contraire de définir des propositions sans doute plus modestes mais préservant un haut niveau de qualité éthique. Ce sera l’objet des parties III et IV de cet avis. Ces réflexions s’inscrivant dans un cadre juridique très contraignant et qui a connu de fortes évolutions, il est nécessaire, au préalable, d’en rappeler les dispositions majeures. C’est l’objet de la deuxième partie.

⁵² La définition des différents niveaux de recherche impliquant la personne humaine est donnée page 32.

II. L'EVOLUTION JURIDIQUE

1. LE RAPPORT DU CONSEIL D'ETAT « DE L'ETHIQUE AU DROIT » (1988)

Le progrès des connaissances scientifiques dans le domaine de la médecine a franchi, à l'orée des années 1980, un seuil symbolique avec la naissance des premiers enfants conçus grâce à une assistance médicale à la procréation. Ces progrès soulevèrent de nouvelles questions éthiques qui conduisirent la France à instituer en 1983 un Comité consultatif national d'éthique. Mais aucune législation spécifique n'encadrerait alors ce domaine, non plus que celui des recherches biomédicales bien que celles-ci, depuis le procès de Nuremberg de 1947 et la Déclaration d'Helsinki de 1964, aient fait l'objet de nombreuses réflexions.

La nécessité d'un cadre juridique devenait ainsi impérative. En particulier, les professionnels de santé faisaient valoir que le vide juridique dans lequel s'inscrivaient leurs actes de recherche ou de soins pouvait conduire à mettre en cause leur responsabilité. Celle-ci demeurait indéterminée tant que les premières réflexions philosophiques menées sur les limites éthiques du pouvoir scientifique⁵³ n'avaient pas débouché sur une architecture juridique. Les juristes soulignaient alors « les incohérences du système juridique français »⁵⁴ puisque, d'une part, des essais cliniques médicamenteux étaient devenus obligatoires en application de la directive européenne 75/318/CEE du 20 mai 1975⁵⁵ en vue d'évaluer la toxicité de toute nouvelle molécule et en particulier les essais sur les volontaires sains (dits de phase 1) et que, d'autre part, ceux-ci contrevenaient aux dispositions alors en vigueur du code civil n'autorisant l'atteinte à l'intégrité du corps humain que dans un but thérapeutique et exposaient aux sanctions pénales afférentes⁵⁶.

A ces considérations juridiques se sont ajoutées, comme il a été dit ci-dessus, les inquiétudes éthiques. Elles ont conduit le Comité consultatif national d'éthique nouvellement créé à rendre son avis n° 2 du 9 octobre 1984⁵⁷ aux termes duquel il affirmait que l'évaluation d'un nouveau traitement est un devoir et que cette évaluation devait être entourée de garanties strictes touchant notamment à la qualité scientifique du projet, à la sécurité des personnes se prêtant à la recherche et à leur information.

⁵³ Cf. l'ouvrage fondateur sur les principes éthiques de la biomédecine publié en 1979 par T. Beauchamp et J. Childress cité supra.

⁵⁴ Expression de la Pr. Dominique Thouvenin in *La loi du 20 décembre 1988*, Les actualités législatives, (1989), Dalloz, n° 10, citée par F. Lemaire, cf. infra.

⁵⁵ Directive (75/318/CEE) du Conseil du 20 mai 1975 relative au rapprochement des législations des États membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de spécialités pharmaceutiques, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:31975L0318>.

⁵⁶ Cf. sur ce point l'analyse de F. Lemaire, (2009), « Faut-il réviser à nouveau la législation sur la recherche biomédicale ? », *La Gazette du Palais*, <https://www.labase-lextenso.fr/gazette-du-palais/GP20090523002>.

⁵⁷ Cf. supra p.20.

AVIS 145

C'est pourquoi, en 1986, le gouvernement a chargé le président de la section des études du Conseil d'Etat, Guy Braibant, de proposer un cadre permettant de dissiper le flou juridique et de conforter les valeurs éthiques entourant le travail des chercheurs. Le rapport remis en février 1988, sous le titre « De l'éthique au droit » a posé les principes de toute la législation française ultérieure de bioéthique qui a constitué pendant plusieurs décennies un modèle au niveau international. Cette législation comporte, à titre principal, les deux premières lois de bioéthique du 29 juillet 1994⁵⁸. L'examen de ces textes par le Conseil constitutionnel a donné lieu à l'avancée éthique et juridique majeure que constitue l'affirmation, pour la première fois, du caractère constitutionnel du principe de dignité de la personne humaine⁵⁹. Ces textes ont ainsi été adoptés au terme d'une longue maturation. Mais la représentation nationale a estimé dès 1988 qu'un domaine particulier ne pouvait attendre plus longtemps la fixation d'un cadre juridique. Il s'agit de « la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales ». Et c'est pourquoi, dès le 20 décembre 1988, a été adoptée, sous ce titre, une proposition de loi élaborée par les sénateurs Claude Huriet et Franck Sérusclat.

Quelques mois auparavant, le rapport précité du Conseil d'Etat avait dégagé les grands principes éthiques devant donner lieu à une traduction juridique. Son auteur en a souligné les plus importants : « Toute atteinte légitime au corps d'une personne exige le consentement de celle-ci. Le corps lui-même, dans toutes ses composantes, n'est pas une marchandise. Il ne peut être l'objet de transactions, de contrats à titre onéreux, de droits patrimoniaux et son utilisation ne doit pas donner lieu à rémunération. [...] Les expériences, les prélèvements, les interventions sur le corps humain ne doivent avoir que des finalités thérapeutiques et scientifiques, et non industrielles ou commerciales »⁶⁰.

La loi Huriet-Sérusclat s'est inspirée de ces principes et ceux-ci sont restés le fondement de la législation française, par-delà les évolutions ultérieures.

2. DE LA LOI HURIET-SERUSCLAT (1988) A LA LOI JARDE (2012)

La loi du 20 décembre 1988 dite loi Huriet-Sérusclat est donc la première à introduire dans la législation française un corps entier de dispositions nouvelles⁶¹ tendant à « la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales ». La *summa divisio* est de distinguer les recherches dont on attend un bénéfice thérapeutique direct pour les personnes qui s'y prêtent de celles qui n'ont pas de finalités thérapeutiques directes.

⁵⁸ Loi n° 94-653 du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain, <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/LEGISCTA000006083869> et loi n° 94-654 du 29 juillet 1994 relative au don et à l'utilisation des produits du corps humain l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal, <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000549618>.

⁵⁹ Conseil constitutionnel, décision 94-343/344 DC du 27 juillet 1994, https://www.conseil-constitutionnel.fr/decision/1994/94343_344DC.htm.

⁶⁰ G. Braibant, (1991), « Pour une grande loi », *Revue Pouvoirs*, n° 56.

⁶¹ Sous la forme du livre II bis du code de la santé publique dans sa structure de l'époque.

La loi fixe d'abord des dispositions générales, directement issues des réflexions éthiques dégagées au cours des années précédentes, qui s'imposent à tous les types de recherches. Celles-ci doivent être fondées sur le dernier état des connaissances scientifiques et avoir été précédées d'une expérimentation préclinique suffisante. Elles doivent également viser à étendre la connaissance scientifique et, bien sûr, avoir fait l'objet au préalable d'un consentement libre, éclairé et exprès après que la personne impliquée a été dûment informée des objectifs de la recherche et de ses risques et contraintes. Cependant, la loi crée une exception remarquable relative aux situations d'urgence lorsque celles-ci ne permettent pas de recueillir le consentement de la personne en cause. Il est alors possible de se limiter à l'autorisation d'un membre de la famille ou de la personne de confiance « s'ils sont présents ».

La loi distingue, pour la première fois, deux catégories d'acteurs de la recherche, le promoteur, personne physique ou morale, qui « prend l'initiative d'une recherche » et l'investigateur, personne physique (le plus souvent un médecin) qui en dirige la réalisation. Cette distinction est à l'origine de l'organisation et du contrôle de la recherche clinique par un intervenant autre que l'investigateur médecin.

Enfin, la loi crée un réseau de comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB⁶²) chargés de rendre des avis à destination du ministre de la Santé sur les conditions de validité des projets de recherche qui lui sont soumis. Ces conditions de validité incluent notamment la protection des participants, leur information et le recueil de leur consentement éclairé. L'expression d'un tel avis constitue un pas important dans la prise en compte des aspects éthiques d'une recherche. Mais aux termes de la loi de 1988, il reste un avis indicatif. Le ministre n'est pas tenu par cet avis, fût-il défavorable. Outre l'avis du CCPPRB, le ministre reçoit une « lettre d'intention » du promoteur qui décrit les données essentielles de la recherche. Au vu ces documents, le ministre « peut » interdire ou suspendre une recherche. L'engagement de celle-ci n'est donc pas subordonné à une décision administrative exprès.

La loi ajoute, concernant les recherches *sans finalité thérapeutique directe*, que celles-ci ne doivent comporter « aucun risque prévisible sérieux pour la santé des personnes qui s'y prêtent ». En outre, celles-ci ont droit à une indemnité compensatrice des contraintes subies.

La loi est claire et brève⁶³. Elle est considérée comme « un tournant essentiel dans l'histoire du développement des essais cliniques en France à la fin du XXème siècle »⁶⁴. Sa mise en œuvre soulève cependant assez tôt des doutes questionnant la pertinence de

⁶² Ces comités sont les précurseurs des CPP institués par la loi du 9 août 2004 et encore en place aujourd'hui.

⁶³ Si l'on fait abstraction de ses dispositions pénales, elle ne comporte que 18 articles eux-mêmes assez brefs.

⁶⁴ P. Jaillon, J-P. Demarez, (2008), « L'histoire de la genèse de la loi Huriet-Sérusclat de décembre 1988 », *Médecine/Science*, n° 3, vol 24.

la distinction historique entre recherche avec bénéfice direct pour le patient et recherche sans bénéfice direct. Comme il a été dit ci-dessus, les débats académiques font apparaître cette distinction comme le fruit d'une confusion conceptuelle entre la recherche et le soin. Pour sortir de cette confusion, un consensus s'opère progressivement sur le fait que le soin a pour finalité *individuelle* de guérir le patient – dans toute la mesure du possible – tandis que la recherche a pour finalité *générale* l'accroissement des connaissances scientifiques. La clarification théorique ainsi intervenue conduisit à une réforme en deux étapes de la loi initiale de 1988.

La loi du 9 août 2004, dite loi Mattei, porte une réforme d'ampleur de la politique de santé publique⁶⁵. Elle inclut un chapitre spécifique modifiant la loi Huriot-Sérusclat sur la protection des personnes se prêtant à des recherches médicales. Ces nouvelles dispositions sont le fruit de l'évolution conceptuelle qui vient d'être évoquée mais aussi de la nécessité de transposer en droit français les dispositions de la nouvelle directive européenne n°2001/20/CE du 4 avril 2001 relative à « l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain »⁶⁶. On constate à cette occasion l'incidence de plus en plus grande sur le droit interne de la réglementation européenne en ce domaine. La loi de 2004 comporte ainsi les principales évolutions ou précisions suivantes :

- L'abandon du critère de la recherche avec ou sans bénéfice direct pour la personne qui s'y prête et son remplacement par l'appréciation de la balance entre les bénéfices et les risques de l'essai en cause. La déclaration d'Helsinki avait déjà abandonné cette distinction. En effet, dans ses premières versions, elle distinguait la recherche « thérapeutique » (censée par définition bénéficier au patient) de la recherche non-thérapeutique. L'association médicale mondiale s'était rendue compte ultérieurement de la confusion préjudiciable entre soins et recherches qu'induisait cette première catégorie. La loi rappelle cependant, comme la déclaration d'Helsinki le faisait déjà, que « L'intérêt des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale prime toujours les seuls intérêts de la science et de la société »⁶⁷.
- Le renforcement de la protection de la personne par l'obligation faite au promoteur de la recherche d'obtenir une *autorisation* de « l'autorité administrative compétente » qui est en France l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) devenue, depuis 2011, l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé).
- La nécessité d'un avis favorable d'un comité de protection des personnes (CPP). Le caractère « nécessaire » d'un avis *favorable* donne à cet avis la portée d'une

⁶⁵ Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000787078/>.

⁶⁶ 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, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0020>.

⁶⁷ Art. L. 1121-2 du code de la santé publique toujours en vigueur.

AVIS 145

véritable décision⁶⁸. Le nouveau cadre législatif, toujours en vigueur sur ce point, crée ainsi un système à double sécurité. D'une part une autorisation administrative fondée essentiellement sur la qualité *scientifique* du projet de recherche ; d'autre part une évaluation de la qualité *éthique* du projet effectuée par une instance consultative pluridisciplinaire, le CPP, chargée de rendre un « avis » qui doit nécessairement être favorable pour que la recherche puisse être engagée.

- Le décret d'application⁶⁹ de cette disposition législative prévoit que chaque CPP est composé d'un nombre égal de membres ayant une qualification scientifique dans le domaine de la santé et de membres ayant une qualification dans diverses disciplines des sciences humaines et sociales ainsi que de représentants des associations agréées de malades et d'usagers du système de santé⁷⁰. On constate ici une application importante de l'idée de démocratie en santé qui a été développée par la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé.
- La loi porte une attention particulière aux personnes majeures faisant l'objet d'une mesure de protection légale ou hors d'état d'exprimer leur consentement. Ces personnes ne peuvent être sollicitées pour des recherches que si celles-ci, à efficacité comparable, ne peuvent être exercées sur d'autres catégories de personnes et que si le bénéfice escompté pour elles-mêmes est de nature à justifier le risque prévisible encouru ou que si la recherche en cause est susceptible de bénéficier à d'autres personnes placées dans la même situation. Dans ce dernier cas, les risques prévisibles et les contraintes pour la personne en cause doivent présenter un caractère minimal⁷¹. L'autorisation de participer à la recherche est donnée, pour les personnes protégées, par le représentant légal et, pour les majeurs non protégés, par la personne de confiance, la famille ou un proche.
- Par ailleurs, elle étend la dérogation au consentement au-delà des situations d'urgence en l'appliquant également aux personnes « hors d'état de consentir du fait de leur affection » (coma par exemple).
- La loi prévoit également des dispositions allégées pour ce qui concerne les recherches visant à « évaluer les soins courants, autres que celles portant sur les médicaments, lorsque tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle mais des modalités particulières de surveillance sont prévues par un protocole »⁷². L'allègement en cause ne dispense cependant pas le promoteur d'obtenir un avis favorable d'un CPP.
- La loi crée enfin un fichier national des volontaires sains qui se prêtent à une recherche afin notamment que puisse être contrôlé, dans l'intérêt de leur santé, que des personnes ne sont pas exposées à des risques cumulatifs excessifs ou qu'elles ne multiplient pas leur candidature à des essais afin de percevoir

⁶⁸ Art. L.1121-4 du même code.

⁶⁹ Décret n° 2022-323 du 4 mars 2022 relatif aux recherches impliquant la personne humaine et aux essais cliniques de médicament.

⁷⁰ Art. R.1123-4 du même code.

⁷¹ Art. L.1121-8 du même code.

⁷² Art. L. 1121-1 du même code.

l'indemnité compensatrice des contraintes subies⁷³. La France est alors l'un des rares pays à prévoir ce dispositif protecteur.

Malgré l'ampleur de la réforme qu'elle constitue, la loi du 9 août 2004 ne met pas fin aux critiques ou aux attentes des milieux professionnels concernés. Ceux-ci souhaitent notamment qu'un assouplissement du cadre juridique de la recherche soit prévu lorsque cette recherche ne présente pas de risques importants.

La loi du 5 mars 2012 dite loi Jardé⁷⁴ vise à répondre à cette attente en définissant trois catégories de recherche par ordre décroissant de risques et en adaptant les exigences administratives à cette nouvelle hiérarchie :

- 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 » ;
- 3° les recherches non interventionnelles qui ne comportent « aucun risque ni contrainte »⁷⁵.

Le système à double sécurité de la loi de 2004 (avis favorable d'un CPP et autorisation administrative expresse délivrée par l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM)) n'est maintenu que pour les recherches à risques relevant du 1°. En revanche, les recherches à risques et contraintes minimales mentionnées au 2° et les recherches non interventionnelles mentionnées au 3° doivent obtenir un avis favorable d'un CPP mais sont dispensées d'une autorisation administrative préalable. Dans le même but de simplification, la nouvelle loi n'exige plus que l'investigateur de la recherche soit un médecin lorsqu'il s'agit de recherches de catégories 2 et 3. Il peut être une « personne qualifiée » c'est-à-dire, le plus souvent, un spécialiste du domaine en question (odontologie, maïeutique, soins infirmiers, orthophonie, kinésithérapie, etc.).

Les dispositions de la loi de 2004 relatives à la recherche en situation d'urgence sont légèrement assouplies par une nouvelle disposition selon laquelle le protocole de recherche peut prévoir qu'en cas « d'urgence vitale immédiate » le consentement du patient, de sa personne de confiance ou d'un proche puisse ne pas être recherché, même s'ils sont présents (cas de l'arrêt cardiaque par exemple)⁷⁶. Le CPP saisi de ce protocole a pour mission d'apprécier si les circonstances justifient que soit accordée une telle dérogation au principe du consentement préalable.

⁷³ Art. L.1121-16 du même code. Le fichier inclut aussi les personnes malades lorsque l'objet de la recherche est sans rapport avec leur état pathologique.

⁷⁴ Loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 dont certaines dispositions ont été modifiées par les ordonnances n°2016-800 du 16 juin 2016 et n°2020-232 du 11 mars 2020 et par la loi n°2021-1017 du 2 août 2021 relative à la bioéthique.

⁷⁵ Art. L.2111-1 du même code.

⁷⁶ Art. L.1122-1-3 du même code.

AVIS 145

De même, la nouvelle loi simplifie la délivrance de l'information sur l'objet de la recherche lorsque celle-ci, relevant de la catégorie 2 ci-dessus, est entreprise sur une population nombreuse ce qui est le cas, par exemple, lors de la constitution de *clusters* consécutifs à un épisode viral de nature épidémique. Dans cette situation, le protocole soumis à l'approbation du CPP peut prévoir que le consentement individuel n'est pas recherché et que l'information est délivrée de manière collective⁷⁷.

La nouvelle loi ouvre également la possibilité que soient incluses dans une recherche des personnes qui ne sont pas affiliées à un régime de sécurité sociale alors que cette occurrence était exclue par les lois précédentes. Le législateur a ainsi pris en considération des arguments de professionnels de santé faisant observer que les maladies émergentes apparaissaient fréquemment parmi ces populations en situation de précarité sociale. La loi assortit cette autorisation « dérogatoire » de conditions strictes : l'autorisation donnée par le CPP doit être expressément motivée et reposer sur au moins l'un des deux motifs suivants : soit l'importance du bénéfice escompté pour ces personnes est de nature à justifier le risque encouru ; soit la recherche se justifie au regard du bénéfice escompté pour d'autres personnes se trouvant dans la même situation et dans ce cas, le risque prévisible et les contraintes subies doivent présenter un caractère minime⁷⁸.

La loi Jardé procède également à une modification substantielle du mode de désignation du CPP chargé de rendre l'avis sur le projet de recherche. Jusqu'alors, le ministre de la santé désignait un ou plusieurs CPP par zone géographique et le promoteur soumettait son projet de recherche à l'un des CPP de sa région. Pour éviter tout risque de conflit d'intérêts, voire de collusion entre un CPP et des chercheurs habitués à travailler en proximité avec lui, la loi de 2012 impose que la désignation du CPP chargé d'évaluer la recherche soit tirée au sort parmi les 39 CPP implantés sur le territoire national⁷⁹. Par ailleurs, une nouvelle « commission nationale des recherches impliquant la personne humaine » (CNRIPIH) est chargée de coordonner et d'harmoniser les pratiques des CPP.

Ces dispositions ont pu être critiquées, soit en ce qu'elles risquaient d'abaisser le niveau de protection des patients en situation d'urgence, soit parce que le tirage au sort du CPP en charge de l'avis à donner sur la qualité éthique de la recherche risquait de conduire à la désignation d'un CPP ne disposant pas en son sein des compétences scientifiques nécessaires à la bonne compréhension des enjeux de cette recherche⁸⁰. On exposera en 3^{ème} partie du présent avis quelles réponses apporter à ces objections.

Enfin, la loi Jardé apporte des précisions ou des compléments aux dispositions spécifiques esquissées dès la loi Huriet-Sérusclat de 1988 et relatives à plusieurs catégories de personnes en situation de vulnérabilité particulière. Ces dispositions concernent les femmes enceintes (art 1121-5 du code de la santé publique), les personnes privées de

⁷⁷ Art. L.1122-1-4 du même code.

⁷⁸ Art. L.1121-8-1 du même code.

⁷⁹ Art. L.1123-6 du même code.

⁸⁰ J. Mattiussi, (2018), « Entre simplification des procédures et protection des individus : le nouvel équilibre de la loi Jardé relative aux recherches impliquant la personne humaine », *RDSS*, p. 286.

AVIS 145

liberté (art L.1121-6 du même code), les mineurs (art L.1121-7 du même code) et les personnes majeures faisant l'objet d'une mesure de protection juridique ou hors d'état d'exprimer leur consentement (art L.1121-8 du même code). Pour chacune de ces catégories, la philosophie générale du texte législatif est de leur apporter une protection renforcée. Le texte n'exclut pas qu'elles soient sollicitées pour participer à un essai clinique mais il exige, si elles le sont, que soit remplie l'une des deux conditions suivantes : soit l'importance du bénéfice escompté pour elles-mêmes (ou pour l'enfant dans le cas des femmes enceintes) est de nature à justifier le risque prévisible encouru, soit ce bénéfice est susceptible d'être apporté à d'autres personnes placées dans la même situation mais dans ce cas, les risques prévisibles et les contraintes de l'essai doivent présenter un caractère minimal.

Aux dispositions des lois encadrant la recherche en santé publique, il convient d'ajouter celles qui protègent la vie privée, et notamment l'anonymisation des personnes incluses dans des protocoles de recherche dans le domaine de la santé. La loi n° 78-17 du 6 janvier 1978, dite « loi informatique et libertés »⁸¹ a, dès son origine, prévu des dispositions en ce sens.

Modifiées à de nombreuses reprises, celles-ci disposent aujourd'hui que lorsqu'un promoteur de recherche clinique prévoit la mise en place d'un traitement de données à caractère personnel, il doit obtenir une autorisation de la CNIL (Commission nationale de l'informatique et des libertés). Celle-ci rend sa décision au vu d'un avis émis par le CPP chargé d'évaluer la qualité éthique de la recherche en cause⁸². Toutefois, la loi prévoit un dispositif allégé pour « les catégories les plus usuelles de traitements automatisés de données de santé ». Ce dispositif permet à la CNIL d'homologuer et publier des « méthodologies de référence ». Lorsqu'une recherche entre dans ce cadre, le promoteur est dispensé de solliciter une autorisation de la CNIL dès lors que l'auteur du traitement informatisé a signé auprès d'elle un engagement de conformité à l'une de ces méthodologies de référence.

Certains investigateurs ont mentionné que les délais de réponse de la CNIL pouvaient être longs, lorsque le recours à une méthodologie de référence n'est pas possible. C'est notamment le cas pour certaines recherches menées dans des situations d'urgence ou de réanimation où la personne ne peut consentir du fait de son état et qu'il n'y a pas de tiers pouvant consentir à sa place. La CNIL envisage à juste titre d'élargir le champ de la méthodologie de référence concernée. Quoiqu'il en soit, ce recours à l'avis d'une instance spécifique semble particulier à la France qui serait, selon les personnes auditionnées par le CCNE, l'un des deux seuls pays de l'UE où une telle disposition soit en œuvre.

⁸¹ Loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, dite « Informatique et libertés », <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/LEGISCTA000037817604>.

⁸² Dispositions issues de la rédaction de l'article 193 de la loi n° 2016-41 de modernisation de notre système de santé du 26 janvier 2016 qui modifie l'article 54 de la loi informatique et libertés.

Quoiqu'ayant été conçues dans un objectif de simplification, ces dispositions se sont avérées encore assez complexes. Et la situation s'est complexifiée davantage lorsque, avant même que les décrets d'application de la loi Jardé ne soient parus, plusieurs règlements de l'Union européenne sont intervenus dans une partie importante du champ de la loi nationale⁸³.

3. LES REGLEMENTS EUROPEENS

Trois règlements européens sont intervenus au cours de la dernière décennie dans le champ de la recherche clinique⁸⁴. Le premier est le règlement 536/2014 du 16 avril 2014⁸⁵. Il est exclusivement consacré aux essais cliniques de médicaments à usage humain. Les deux autres, datés du 5 avril 2017, sont consacrés aux dispositifs médicaux (2017/745)⁸⁶ et aux dispositifs médicaux de diagnostics *in vitro* (2017/746)⁸⁷. Ils fixent la réglementation générale relative à ces dispositifs et incluent quelques règles encadrant les investigations cliniques (terme consacré en ce qui concerne les dispositifs médicaux). Le règlement ayant le plus large impact sur le domaine du présent avis est donc le premier nommé.

Pour juger de l'importance du règlement relatif aux essais cliniques de médicaments, on rappelle qu'à la différence d'une directive, un règlement européen est d'application directe en droit interne. Autrement dit, ses dispositions s'imposent au niveau national sans adaptation possible et dès sa date d'entrée en vigueur. S'agissant de ce règlement 536/2014, sa date d'entrée en vigueur a été fixée, par l'Union européenne, afin de permettre la pleine opérationnalité, au jour de cette entrée en vigueur, du nouveau portail et de la base de données qui recueillent désormais sur un site unique à toute l'Union, toutes les demandes d'autorisation d'essais cliniques et tous leurs résultats. Cette simplification majeure de la procédure a exigé un délai de mise au point technique de près de huit années. C'est ainsi que la date d'entrée en vigueur a été fixée au 31 janvier 2022

⁸³ Cet enchevêtrement a conduit à une situation inhabituelle qui illustre combien l'encadrement de la recherche clinique est un art difficile. Le gouvernement ayant justifié, trois années de suite, le report de l'écriture et de la publication des décrets d'application de la loi Jardé par l'attente des dispositions du règlement européen en préparation, un laboratoire de biotechnologie a saisi le Conseil d'Etat du caractère irrégulier de ce délai. Celui-ci lui a donné raison et a enjoint le gouvernement de publier ces décrets d'application dans un délai de six mois, ce qui fut fait. *CE 8 juin 2016, n° 388719*.

⁸⁴ Il convient de mentionner également que le Conseil de l'Europe (qui rassemble 46 Etats dont les 27 de l'Union européenne) a adopté le 4 avril 1997 la Convention sur les Droits de l'homme et la biomédecine, dite Convention d'Oviedo, qui contient des dispositions sur la recherche dans le domaine de la biologie et de la médecine. La France a ratifié cette Convention par la loi de bioéthique du 7 juillet 2011, ce qui la rend opposable en droit interne à compter du 1er avril 2012.

⁸⁵ 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, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536>.

⁸⁶ Règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) n° 178/2002 et le règlement (CE) n° 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE - <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0745>.

⁸⁷ Règlement (UE) 2017/746 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* et abrogeant la directive 98/79/CE et la décision 2010/227/UE de la Commission - <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0746>.

et assortie d'une période additionnelle de transition de trois ans au terme de laquelle la directive 2001/20/CE qui régissait la matière jusqu'alors sera abrogée.

Le champ du règlement 536/2014 (dont on rappelle qu'il ne concerne que le médicament⁸⁸) est limité aux essais cliniques interventionnels, ce qui correspond aux recherches impliquant la personne humaine (RIPH) de catégories 1 et 2 de la loi Jardé dès lors qu'elles ont trait au médicament. La loi Jardé conserve donc son champ d'application spécifique, notamment l'évaluation de stratégies diagnostiques ou thérapeutiques dès lors qu'elles ne sont ni médicamenteuses ni liées à l'utilisation d'un nouveau dispositif médical. En outre, les recherches non interventionnelles (RIPH 3) ne sont pas incluses dans le champ du règlement européen et restent sous le régime juridique de la loi Jardé.

Le règlement a pour objectif d'harmoniser les pratiques au sein de L'Union, de permettre de réaliser plus aisément des essais multicentriques et de simplifier les procédures d'autorisation. Il conserve les grands principes qui étaient déjà ceux de la directive 2001/20/CE et de la loi Jardé, et notamment l'obligation d'une information préalable et d'un consentement des personnes se prêtant à l'essai ainsi que la nécessité pour le promoteur d'obtenir une autorisation relevant d'une autorité compétente qui apprécie la pertinence scientifique du projet et sa qualité éthique. Il réitère le principe selon lequel « l'intérêt des participants doit toujours prévaloir sur tout autre intérêt » et, dans l'esprit de la loi française du 9 août 2004, il confirme l'abandon de la doctrine ancienne du bénéfice individuel direct au profit de celle de la balance bénéfices/risques pour l'appréciation de la pertinence d'une recherche⁸⁹.

Une des grandes originalités du règlement est de distinguer nettement la procédure de validation scientifique de celle aboutissant à la validation éthique du projet d'essai. S'agissant de la partie scientifique, la procédure est unifiée. Après le dépôt d'une demande par un promoteur, celui-ci propose l'un des Etats membres concernés comme Etat rapporteur pour procéder à l'évaluation *scientifique*. L'Etat rapporteur soumet ses conclusions aux autres Etats membres concernés et après observations éventuelles de ceux-ci, il prend une décision qui engage l'ensemble des membres de l'Union européenne. En revanche, l'évaluation *éthique* du projet reste de la compétence de chaque Etat membre. Cette différence de procédure est une conséquence du fait que les valeurs éthiques au sein de l'Union sont moins consensuelles que ne le sont les critères de pertinence scientifique. Concrètement, cela signifie que les essais cliniques de médicaments ou les investigations cliniques de dispositifs médicaux, quel que soit le pays où ils sont initiés et bien que désormais sous le régime juridique des règlements européens, restent soumis à une évaluation éthique réalisée par un CPP français si le promoteur souhaite que le médicament ou dispositif à l'étude puisse faire l'objet d'un protocole de recherche en France.

⁸⁸ Les essais cliniques portant sur d'autres produits de santé - mis à part les dispositifs médicaux relevant des deux règlements du 5 avril 2017 mentionnés ci-dessus - ou d'autres techniques de soins demeurent donc sous le régime juridique de la loi nationale.

⁸⁹ Art. 28 du Règlement (UE) 536/2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain.

On relève aussi que la réglementation européenne efface la distinction qu'avait opérée la loi Jardé entre les essais interventionnels de catégorie 1 (RIPH 1) et ceux, interventionnels également, ne présentant que des risques et contraintes minimales (RIPH 2), en ne soumettant à un régime de double autorisation (scientifique et éthique) que les RIPH 1 et en permettant aux RIPH 2 d'être dispensées d'une autorisation scientifique. Les règlements imposent désormais la double autorisation à ces deux catégories de recherche clinique sur médicament ou dispositif médical⁹⁰. Pour faire face au risque que cette contrainte nouvelle n'entraîne un allongement des délais d'examen, les règlements fixent des délais assez stricts et surtout, instaurent un régime d'*autorisation tacite* d'engagement de l'essai dans le cas où les instances d'évaluation éthique et scientifique chargées de délivrer l'autorisation n'auraient pas pris leur décision dans les délais fixés. La mise en œuvre de cette disposition méritera une attention particulière. En effet, en application de la législation nationale française, le régime d'autorisation tacite n'est en place que pour la décision de l'autorité scientifique⁹¹ mais c'est au contraire un régime de *rejet* tacite de la demande du promoteur qui est en vigueur pour ce qui concerne la partie éthique, c'est-à-dire l'avis du CPP⁹². On pourrait donc craindre, dans le nouveau cadre européen, qu'un manque de célérité ou de vigilance d'un CPP fasse naître une autorisation tacite de lancer une recherche qui n'offrirait pas toutes les garanties éthiques souhaitables. Il appartiendra aux CPP, en articulation avec l'ANSM, d'être particulièrement vigilants sur le respect des délais fixés par les règlements européens afin de conjurer ce risque.

Un autre point de divergence entre les règlements européens et la loi française porte sur le régime des recherches en situation d'urgence ne permettant pas au patient de donner son consentement éclairé. On a souligné précédemment que la loi française depuis 2004 avait abandonné la doctrine du bénéfice individuel direct et avait prévu un régime d'autorisation dès lors notamment que les risques et contraintes présentent un caractère minimal et que l'essai est susceptible de bénéficier à d'autres personnes placées dans la même situation. Le consentement de la personne de confiance ou de proches devait être recherché. La loi Jardé de 2012 a même prévu une situation d'urgence vitale immédiate où l'investigateur peut se passer d'obtenir l'autorisation d'un proche même s'il est présent. Or la réglementation européenne procède dans ce cas à un retour à la situation de droit prévalant avant la loi de 2004 et exige pour que la recherche soit autorisée qu'il y ait « des raisons scientifiques de penser que la participation à l'essai clinique sera à même de produire un bénéfice direct pertinent sur le plan clinique *pour le participant* »⁹³. Ce retour à la doctrine du bénéfice individuel direct en situation d'urgence soulève une question éthique sérieuse qui sera examinée dans la dernière partie du présent avis.

⁹⁰ Les essais dits « à faible niveau d'intervention » bénéficient toutefois de contraintes allégées, notamment en ce qui concerne la pharmacovigilance.

⁹¹ Art. R.1123-38 du même code.

⁹² Art. R.1123-23 du même code.

⁹³ Art. 35 alinéa b du règlement 356/2014.

AVIS 145

Il convient enfin, au titre de l'incidence du droit européen sur la réalisation des essais et investigations cliniques, de mentionner le règlement (UE) 2016/679 du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel couramment désigné sous le sigle RGPD⁹⁴. Il n'y a pas lieu d'en détailler le contenu ici mais il importe de souligner que les nombreuses recherches qui font usage d'une base de données à caractère personnel sont soumises aux dispositions de ce règlement ce qui peut entraîner des contraintes jugées parfois lourdes par les professionnels de santé.

⁹⁴ Règlement 2016/679 applicable depuis le 25 mai 2018. Règlement (UE) n° 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données, et abrogeant la directive 95/46/CE, dit « RGPD » - <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R0679>.

III. L'APPORT DE L'EVALUATION ETHIQUE DES CPP ET LE ROLE DES AUTRES INSTANCES DE LA RECHERCHE CLINIQUE

1. DES ACQUIS A PRESERVER

- Les CPP sont la seule instance habilitée à réaliser l'évaluation éthique d'une recherche dans le cadre de leur mission

Cela confère à leur fonctionnement et à la génération de leurs avis une place irremplaçable dans l'examen d'un projet de recherche, que celui-ci soit sous le régime juridique de la loi nationale ou sous celui du règlement européen.

Ainsi qu'il a été souligné dans la deuxième partie du présent avis, le fait que la conclusion d'un CPP soit qualifiée d'avis aussi bien en droit interne qu'en droit européen ne doit pas faire sous-estimer son importance. En effet, les textes exigent, à ces deux niveaux, que l'avis soit *favorable* pour que la recherche puisse être entreprise. Cela lui confère la portée d'une véritable décision.

Le champ de compétence des CPP est vaste puisque, en droit interne, il couvre toutes les recherches impliquant la personne humaine (RIPH), y compris les recherches dites non-interventionnelles (RIPH 3), ces dernières n'étant pas régies par le droit européen. Ce sont également eux qui évaluent les projets de recherche entrant dans le cadre du droit européen (médicaments et dispositifs médicaux).

Les missions des CPP sont également larges puisque si, en principe, ils sont principalement chargés de l'évaluation *éthique* du projet, la loi française comme le règlement européen les autorisent à se prononcer sur la pertinence *scientifique* du projet dès lors que cette dimension est susceptible d'altérer ses qualités éthiques.

- De par leur composition, les CPP sont une expression de la démocratie en santé

L'importance de disposer d'un regard autre que purement médical dans l'examen d'un projet de recherche est attestée par la diversité de leur composition⁹⁵. Les CPP comportent 36 membres répartis à parts égales en deux collèges. Le premier est constitué de professionnels de santé (médecins, pharmaciens, personnels soignants) et comprend notamment des personnes ayant une connaissance approfondie de la recherche et de sa méthodologie. Le second, pluridisciplinaire, assure l'indispensable prise en compte des membres de la société civile. Il comporte des personnalités qualifiées en matière éthique, juridique et de sciences humaines et sociales, ainsi qu'une personne qualifiée

⁹⁵ Leur composition est détaillée dans l'article R.1123-4 du code de la santé publique.

en matière de protection des données et des représentants d'associations d'utilisateurs agréés.

- Leur indépendance est assurée par plusieurs dispositions

Les membres des CPP ont l'obligation d'effectuer une déclaration publique d'intérêts : *ne peuvent valablement participer à une délibération les personnes qui ne sont pas indépendantes du promoteur et de l'investigateur de la recherche examinée*⁹⁶.

Le tirage au sort, parmi les CPP compétents sur le sujet de l'étude proposée et disponibles répartis sur l'ensemble du territoire (au nombre total de 39), de celui qui rendra l'avis sur la recherche en cause concourt également à son indépendance. Cette disposition introduite par la loi Jardé a suscité des critiques de la part de certains investigateurs, en particulier ceux qui mènent des recherches hautement spécialisées et qui avaient l'habitude de s'adresser à des CPP dont ils connaissaient la compétence particulière. Ce tirage au sort a révélé une hétérogénéité de fonctionnement des CPP en termes de compréhension du protocole de recherche et de délai de rendu de la décision. La situation semble s'être améliorée au fil du temps et des pistes de réflexion seront détaillées plus loin. Il reste que le tirage au sort demeure une méthode pertinente pour éviter les risques de lien d'intérêts entre un promoteur ou un investigateur et un membre de CPP.

Leur réactivité semble satisfaisante. Si certains investigateurs mentionnaient des délais de réponse parfois trop longs, on a assisté à une amélioration, en particulier sous l'effet des conditions édictées par le règlement européen 536/2014. Ainsi, de 2021 à 2023, concernant les essais cliniques sur le médicament, le délai d'évaluation entre la date de recevabilité par le CPP et la date de l'avis avait une médiane de 49 jours (dans laquelle il faut compter 12 jours liés au temps de réponse des promoteurs aux questions soulevées en première lecture)⁹⁷.

- Une certaine souplesse est assurée en cas de crise sanitaire

Ce fut le cas pendant la crise de la Covid-19 durant laquelle la Direction Générale de la Santé suspendit le tirage au sort et sollicita les CPP volontaires et en capacité du fait de leur compétence et de leur disponibilité de répondre très rapidement et de façon appropriée (le délai médian de traitement a été d'environ 6 jours). De l'avis général, ce système a bien fonctionné. La constitution de ces voies rapides (*fast tracks*) est souvent demandée, notamment par l'industrie. Néanmoins, la majorité des personnalités auditionnées considère que ces voies rapides ne doivent pas être proposées hors crise sanitaire afin que le temps laissé à la réflexion éthique soit préservé.

⁹⁶ Article L.1123-3 du même code.

⁹⁷ Données fournies par la Direction générale de la Santé.

2. LES ENJEUX ETHIQUES PREVALANT EN SITUATION GENERALE

Comme mentionné plus haut, les CPP sont la seule instance officielle qui évalue les aspects éthiques de toutes les recherches impliquant la personne humaine, que celles-ci aient lieu sous le régime juridique interne ou sous le régime européen. Ces deux régimes autorisent cependant le CPP à formuler « des observations en lien avec l'éthique sur des éléments relevant de la partie I du règlement européen du 16 avril 2014 »⁹⁸, c'est-à-dire la partie qui concerne l'aspect scientifique du projet de recherche.

Le rôle essentiel des CPP consiste, concernant les recherches impliquant la personne humaine, à rendre son avis sur les conditions de validité de la recherche, notamment au regard de :

- la protection des participants ;
- l'adéquation, l'exhaustivité et l'intelligibilité des informations écrites à fournir ainsi que la procédure à suivre pour obtenir le consentement éclairé, et la justification de la recherche sur des personnes incapables de donner leur consentement éclairé ou, le cas échéant, pour vérifier l'absence d'opposition ;
- la pertinence de la recherche, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques.

Le règlement européen dispose, en termes très proches, que le rôle du comité d'éthique est de s'assurer de la réalité du consentement éclairé.

Dans un article intitulé « *What makes clinical research ethical* », Ezekiel Emanuel⁹⁹ écrivait que sept exigences devaient être satisfaites pour qu'une recherche puisse être considérée comme éthique :

- sa valeur sociale ou scientifique ;
- sa validité scientifique ;
- une sélection équitable des personnes (ne pas exposer au risque d'une recherche des personnes appartenant à une population qui ne bénéficierait pas des résultats de la recherche) ;
- un rapport bénéfice/risque favorable ;
- une évaluation indépendante du protocole (par un comité d'éthique) ;
- le consentement informé ;
- le respect pour les participants.

On constate que l'évaluation éthique va bien au-delà du simple examen des modalités du consentement et que les CPP sont légitimes dans leur rôle. Le consentement ne saurait

⁹⁸ Art. R. 1124-10 du même code.

⁹⁹ Professeur de médecine de l'université de Pennsylvanie, fondateur du département de bioéthique des NIH (National Institutes of Health) des Etats-Unis ; E.J. Emanuel, D. Wendler, C. Grady, (2000), "What makes clinical research ethical ? ", *JAMA* ;283(20):2701-11.

AVIS 145

se réduire à l'approbation d'un document d'information plus ou moins bien écrit ou compris¹⁰⁰. Selon les mots de Dominique Folscheid¹⁰¹, le consentement ne doit pas être considéré comme le « couteau suisse » de l'éthique de la recherche. Dans leur ouvrage de référence intitulé « Principles of biomedical ethics »¹⁰², Childress et Beauchamp définissent ce qui fait la validité d'un consentement. Elle se fonde sur :

- La compétence du patient ou du volontaire sain (sa capacité à décider). Nous verrons plus bas les situations particulières suscitées par la recherche sur des participants dont la capacité est diminuée voire abolie ;
- La divulgation des raisons, des buts, des risques de la recherche et l'énoncé des droits du participant ;
- La compréhension de l'information reçue ;
- Le caractère volontaire (non influencé) du consentement ;
- Le consentement éclairé formel aux soins ou à la recherche proposés.

Sans la satisfaction de tous ces éléments, une recherche justifiée au plan scientifique ne pourrait être considérée comme éthique. L'examen par les CPP des documents en question occupe une part majeure de leur activité et révèle souvent leur inadéquation ou tout au moins leur adéquation partielle.

Une attention particulière doit être portée aux **notices d'information et de consentement des participants** à l'essai. Elles ont gonflé en volume au cours des années passées au point d'atteindre souvent des dizaines de pages et manquent ainsi leur objectif pédagogique. A la source de cette inflation rédactionnelle, des considérations juridiques de protection des intérêts des promoteurs de la recherche ont conduit à multiplier les précautions de nature à prévenir d'éventuels contentieux tandis que les considérations pédagogiques au bénéfice des participants sont passées au second plan. De nombreuses études ont montré que la compréhension de ces notices d'information et de consentement demanderait un niveau d'éducation bien supérieur à celui de la moyenne de la population concernée. Ainsi, l'équipe d'un centre d'investigation clinique français avait mené en 2005 une étude sur la lisibilité de 73 notes d'information de personnes se prêtant à une recherche médicale. Ce travail a démontré que le niveau requis pour leur compréhension était supérieur à celui requis pour passer l'agrégation de lettres classiques¹⁰³. La situation ne semble pas s'être améliorée depuis. Ezekiel Emanuel a montré récemment à propos de la recherche sur les vaccins anti-covid que les formulaires étaient trop longs, trop difficiles à lire et d'un degré de complexité requérant un niveau d'éducation élevé

¹⁰⁰ Ce point a fait l'objet d'une réflexion du CCNE aux termes de son avis n°136 du 15 avril 2021 « L'évolution des enjeux éthiques relatifs au consentement dans le soin ».

¹⁰¹ Professeur émérite de philosophie morale à l'université Paris-Val de Marne. Auteur, notamment, de *Made in labo*, (2019), Cerf.

¹⁰² Cf. supra, note 35.

¹⁰³ A. Paris et al., (2005), « Lisibilité de l'information écrite destinée aux sujets se prêtant à une recherche biomédicale. Une nécessaire remise en question », *Presse Med* ; 34: 13-18.

pour être compris¹⁰⁴. En outre, ces notices ne présentent pas toujours de manière adéquate les objectifs et les risques d'une étude ni le fait que la recherche n'est pas censée profiter directement au participant mais à la population atteinte de la même pathologie.

Au-delà de ce sujet des notices d'information et de consentement, des pistes de réflexion pour améliorer le processus d'examen des protocoles par les CPP seront présentées plus loin. Il reste que le rôle unique des CPP dans l'examen du caractère éthique de ces protocoles et dans l'appréciation de la protection des personnes les rend indispensables. Il doit conduire à une certaine prudence dans l'exploration des éventuels changements à leur apporter ainsi qu'on le lira dans la suite du présent avis¹⁰⁵.

Leur rôle doit d'autant plus être préservé qu'ils ne constituent pas un obstacle systématique à l'engagement des projets de recherche comme en témoigne le ratio d'avis négatifs qui est inférieur à 9 %¹⁰⁶.

3. LA COORDINATION DES CPP

Ce rôle est dévolu à la Commission Nationale de la Recherche Impliquant la Personne Humaine (CNRIPH). Créée par la loi en 2012, elle a la responsabilité de coordonner, harmoniser et d'évaluer les pratiques des CPP. En particulier, elle doit :

- assurer la coordination et l'harmonisation du fonctionnement des comités de protection des personnes,
- élaborer une synthèse des rapports annuels d'activité de ces comités ;
- donner son avis sur toute question relative à l'interprétation des textes relevant de la compétence exclusive de ces comités ;
- diffuser à l'ensemble des comités de protection des personnes, pour information, les avis défavorables et les analyser en vue d'élaborer des recommandations ;
- élaborer le référentiel d'évaluation de ces comités et organiser leur évaluation ;
- élaborer un programme de formation de leurs membres. Ce dernier aspect est capital : la formation à l'éthique de la recherche des membres des CPP devrait constituer une préoccupation majeure de la CNRIPH.

Nous verrons plus loin que la modestie des moyens afférents en limite l'efficacité. Il conviendrait de les renforcer, afin d'assurer la formation adéquate des membres des CPP, d'optimiser leur fonctionnement et de veiller à la fiabilité de leur « jurisprudence », c'est-à-dire d'assurer l'homogénéité de leurs avis.

¹⁰⁴ E. J. Emanuel, C. W. Boyle, (2021), "Assessment of Length and Readability of Informed Consent Documents for COVID-19 Vaccine Trials", *JAMA Network Open*, 4(4):e21110843.

¹⁰⁵ On observe d'ailleurs que les pouvoirs publics ont accordé fin 2023 aux CPP une légère augmentation de leurs moyens en personnel puisque chacun d'eux peut désormais employer deux salariés à plein temps.

¹⁰⁶ Selon le rapport établi par Louis Lacoste pour la CNRIPH en 2021, les taux de rejet d'un protocole de recherche sont faibles. Ainsi, pour 2020, sur les milliers de dossiers initiaux examinés par les CPP, un peu moins de 8 % des dossiers hors COVID (avec un pourcentage de rejet équivalent pour chacune des trois catégories de RIPH) et un peu moins de 9 % des dossiers Covid ont fait l'objet d'un avis défavorable.

A côté de cette instance officielle existe la Coordination Nationale des CPP (CNCPP), association loi de 1901, créée en 1992¹⁰⁷ et qui regroupe la vaste majorité des CPP. Elle s'est donnée pour but d'assurer au service de ses membres un rôle de coordination et d'harmonisation, d'échange et de travail collaboratif, d'information et d'aide à la formation, et de contribuer à l'amélioration des pratiques et à leur évaluation. Une bonne articulation entre ces deux instances est indispensable au bon fonctionnement des CPP.

4. LE FINANCEMENT DE LA RECHERCHE ET SON EFFICACITE

Cet avis n'a pas prétention d'épuiser ce sujet complexe. Il se limite à rappeler le nécessaire respect de la justice distributive, à savoir une juste allocation de ressources limitées. Pour mémoire, selon une publication en 2023 du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche¹⁰⁸ : « Avec 2,28 % du PIB consacré à la recherche intérieure en 2020, la France est en deçà de l'objectif de 3 % fixé par l'UE dans le cadre de la stratégie Europe 2020 ». Selon le même document, ce pourcentage avoisinait les 3,5 % en Suède et dépassait 3 % en Allemagne. Au regard de ce critère, la France se situe en cinquième position parmi les 38 pays de l'OCDE.

- Sur le financement industriel

Une partie importante de la recherche clinique est promue et financée par l'industrie, notamment celle sur le médicament innovant et les nouveaux dispositifs médicaux qui relèvent toutes deux du droit européen. En dépit de certaines assertions peu étayées, la place de la France est honorable en Europe puisque parmi les cinq pays dominants (Royaume-Uni, Allemagne, Espagne, Italie, France), elle se classe en troisième position (et en deuxième concernant la recherche en oncologie)¹⁰⁹. Cette position est d'autant plus notable que selon le LEEM « L'industrie pharmaceutique en France est un secteur économique stratégique en perte de vitesse relativement à ses concurrents européens dans le champ de la recherche et développement et de la production de médicaments à forte valeur ajoutée »¹¹⁰.

Le souhait, parfois émis par l'industrie, d'une accélération des processus d'évaluation et d'autorisation peut se comprendre mais il est à mettre en balance avec la longue durée de mise au point d'un médicament innovant qui se chiffre souvent en années.

¹⁰⁷ C'est-à-dire plusieurs années avant la création de la CNRIPH.

¹⁰⁸ Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, « Etat de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation en France n° 16 », disponible au lien : https://publication.enseignementsup-recherche.gouv.fr/eestr/FR/EESR16_R_40/l_effort_de_recherche_et_developpement_en_france/.

¹⁰⁹ Classements établis par le LEEM.

¹¹⁰ Les Entreprises du médicament, « Observatoire de l'accès aux médicaments et de l'attractivité - 1ère édition, juin 2023 », 27 juin 2023, accessible au lien : <https://www.leem.org/index.php/publication/observatoire-de-l-acces-aux-medicaments-et-de-l-attractivite-1ere-edition-juin-2023>.

AVIS 145

Certains pays seraient plus efficaces que la France, est-il souvent avancé. Seule une étude comparative rigoureuse permettrait de le confirmer. D'après les auditions conduites dans le cadre de cet avis, notamment avec des investigateurs étrangers de niveau international, appartenant ou non à l'Union européenne (Pays-Bas, Espagne, Royaume-Uni, Etats-Unis, Australie) de tels propos sont à nuancer. Concernant l'Espagne, deux facteurs semblent contribuer à l'efficacité (ou plutôt à la rapidité de mise en œuvre) qui lui est prêtée : une partie plus importante – relativement à la France – des surcoûts de la recherche payés par l'industriel est investie dans le fonctionnement des structures de recherche ; en outre, l'inclusion de patients dans l'étude est bien rémunérée, que cette rémunération soit distribuée au centre de recherche ou bénéficie directement à l'investigateur. Ces particularités doivent être prises en compte dans les solutions proposées pour améliorer l'efficacité de notre pays tout en restant vigilant sur les risques éthiques que peut induire cette seconde particularité.

De plus, certaines personnalités auditionnées ont souligné que le contrat unique avec l'industrie aurait tendance à tirer les coûts de la réalisation d'essais cliniques vers le bas, ce qui entraîne une restriction des budgets alloués pour les professionnels requis pour cette recherche. Quelles que soient les modalités de financement, une réduction trop drastique des moyens alloués à un protocole peut poser des problèmes éthiques évoqués ailleurs dans ce texte.

A noter qu'en France, en dehors de quelques fondations privées (Institut Pasteur etc.), les fondations d'entreprises du CAC 40 financent peu le domaine de la santé et délaissent en particulier les grandes questions de la recherche clinique.

- Sur le financement public

Les financements publics de la recherche clinique sont nombreux (ANRS-MIE, Inserm, INCa¹¹¹, Instituts hospitalo-universitaires, etc). Il n'appartient pas à cet avis de les détailler. Un élément majeur de ce financement public est constitué par des programmes menés par le ministère de la santé¹¹². Le programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) qui comporte, outre les axes généraux, un volet spécifiquement cancérologique, constitue une source essentielle de financement de la recherche académique et permet une investigation indépendante. Cette possibilité qui semble propre à la France est souvent enviée à l'étranger. Bien que parfois critiqué, l'évaluation du PHRC après trente ans d'existence permet d'en dresser un bilan globalement satisfaisant¹¹³.

¹¹¹ Institut national du cancer.

¹¹² Le détail de ces programmes qui incluent tant la recherche médicale qu'infirmière, la recherche translationnelle et les recherches tendant à évaluer et améliorer les aspects organisationnels peut être consulté à l'adresse : <https://sante.gouv.fr/systeme-de-sante/innovation-et-recherche/l-innovation-et-la-recherche-clinique/appels-a-projets/programmes-recherche>

¹¹³ Les données peuvent être trouvées à l'adresse : <https://sante.gouv.fr/actualites/actualites-du-ministere/article/le-programme-hospitalier-de-recherche-clinique-national-phrc-n-fete-ses-30-ans>

AVIS 145

En résumé, de 1993 à 2019, 3486 projets financés par le PHRC national (la partie la plus importante de ce programme¹¹⁴) l'ont été à hauteur de près d'un milliard d'euros. Entre 2012 et 2019, 3 103 projets ont été soumis et 743 financés (24,6 %) ce qui témoigne de la sélectivité du programme. Concernant les études aujourd'hui terminées (25 % des projets ; 56 % sont toujours en cours¹¹⁵), 67 % ont été publiées. Plus de 70 % de ces publications l'ont été dans des journaux classés A¹¹⁶, dont un quart dans des revues A+ (New England Journal of Medicine, The Lancet, entre autres).

Plus important, 50 % des articles publiés ont abouti à des modifications de recommandations émises par des experts de sociétés savantes. Ces chiffres doivent nuancer l'impression négative qui peut résulter de l'apparente faiblesse du nombre d'études terminées. En effet, il faut tenir compte du temps, souvent long - du fait des nombreuses étapes réglementaires - qui s'écoule entre le moment où une étude est acceptée au PHRC et le moment où les inclusions démarrent. Doit ensuite être pris en compte le temps d'inclusion des participants (cela peut aller jusqu'à plus de 3 ans dans des études très larges, intéressant plus de 1000 participants) et d'analyse des résultats. Vient enfin le temps de l'écriture d'un article et de son acceptation dans une revue. On ne peut ainsi espérer que la majorité des études financées dans les dernières années soit déjà publiée. L'accélération du processus nécessiterait un renforcement des moyens humains dont il sera question plus loin.

Ce panorama n'a pas vocation à se substituer à l'évaluation scientifique menée par d'autres. On peut cependant estimer, s'agissant de l'utilisation des moyens financiers alloués, que de tels résultats semblent satisfaire au principe de justice distributive.

Au total, même si des pistes d'amélioration peuvent être suggérées, la recherche académique française bénéficie considérablement du PHRC. Elle se situe en première position dans l'initiation des études cliniques¹¹⁷, et, comme cela a été souligné, son financement public est une forte garantie de son indépendance.

La question qui va se poser en 2024 est le positionnement de la gouvernance du PHRC (ministère de la Santé) au moment de la création d'une nouvelle agence de coordination de la recherche en santé pilotée par l'Inserm.

¹¹⁴ Présentation de Nadia Aissaoui, PU-PH en médecine intensive réanimation à l'AP-HP, conseillère médicale à la DGOS, lors du colloque « 30 ans du Programme hospitalier de recherche clinique nationale », 18 janvier 2024, Ministère de la Santé.

¹¹⁵ En outre, 12 % ont été abandonnées et 7 % sont en attente de démarrage.

¹¹⁶ Dans un classement (SIGAPS) des revues scientifiques (qui hiérarchise, de A à E, les publications en fonction de différents critères), les revues de rang A ou A+ sont considérées comme les plus qualitatives.

¹¹⁷ Données pour l'année 2021, source : Baromètre 2022 de l'AFROs, « Chiffres clés de la recherche clinique en France. La place de la France en Europe », basé sur les données de clinicaltrial.gov, registre d'essais cliniques en ligne tenu par l'United States National Library of Medicine au nom des National Institutes of Health, instituts de recherches médicales aux États-Unis.

AVIS 145

- Sur l'évaluation de la place de la France

Ainsi, la France occupe une place convoitée en matière de recherche académique et une place honorable mais perfectible en matière de recherche menée par l'industrie. Tant les industriels que les cliniciens chercheurs font parfois état de lenteurs préjudiciables à la position de la France. Elles peuvent être suffisamment importantes pour compromettre la réalisation de certains projets dans le cadre du PHRC ou la participation de la France dans certains projets européens menés par l'industrie.

Il existe une convergence des interlocuteurs tant académiques qu'industriels pour constater que l'empilement de structures qui ne communiquent pas toujours suffisamment entre elles est source de lenteur excessive, mais qu'aucune de ces structures en particulier n'est responsable unique.

De fait, le parcours qui mène de l'obtention d'un financement de la recherche à sa mise en œuvre est tributaire de plusieurs instances : ANSM, CPP, CNIL, CIC (Centres d'investigation clinique), DRCI (Directions de la Recherche Clinique et de l'Innovation, qui coordonnent la recherche dans les CHU), URC (Unités de Recherche Clinique, qui sont les acteurs locaux dans les groupes hospitaliers). Les incompréhensions ou les redondances génèrent des ralentissements qui pourraient être évités. Se rajoute à cela la longueur du parcours d'obtention d'un financement par le PHRC qui s'étend sur plusieurs mois et dépasse une année dans un certain nombre de cas.

Enfin, la responsabilité éventuelle des investigateurs ne peut être passée sous silence, lorsque par défaut de formation ou manque de temps du fait d'une lourde charge clinique, les investigateurs et en particulier l'investigateur principal ne consacrent pas le temps et l'énergie suffisants à la conduite du projet selon l'agenda prévu.

Concernant les CPP, ainsi qu'expliqué plus haut, il semble qu'après une période de rodage faisant suite à l'application du règlement européen 536/2014 entré en vigueur en 2022, ils remplissent leur mission de façon plus satisfaisante, même si subsistent une hétérogénéité et des lourdeurs qui pourraient être corrigées. Il ne semble pas, loin s'en faut, que la responsabilité des retards fréquemment déplorés soit de leur fait. En effet, le règlement européen contraint strictement les délais dans lesquels il leur faut répondre et s'applique de façon identique à tous les pays de l'UE.

Les critiques recensées ci-dessus ont donc leur part de vérité. Mais, comme précédemment évoqué, des conclusions pertinentes sur la place exacte de la France ne pourraient être élaborées qu'au terme d'une évaluation rigoureuse.

- Sur les contreparties financières

Les membres des CPP sont bénévoles et assurent un travail important puisqu'ils se réunissent environ deux fois par mois pour examiner des projets en présentant un rapport

d'évaluation qu'ils ont élaboré. Il peut être délicat de leur demander de s'impliquer davantage. Or le fait pour un clinicien chercheur de participer à un CPP n'est valorisé ni en ce qui concerne sa carrière, ni en ce qui concerne la structure dans laquelle il travaille et qui le détache en quelque sorte dans cette mission qui requiert du temps qu'il ne consacre plus à sa structure d'appartenance. Cette situation mériterait d'être réexaminée.

La compensation financière plafonnée à un niveau raisonnable octroyée aux volontaires sains évite la dérive vers une professionnalisation qui leur serait potentiellement préjudiciable (augmentation des risques) ainsi qu'à l'intégrité de la recherche (risque de sous-déclaration des événements indésirables)¹¹⁸. Elle est cohérente avec la doctrine civiliste française sur la non commercialisation du corps humain¹¹⁹.

5. DES AMELIORATIONS SOUHAITABLES

Elles découlent des insuffisances ou difficultés préalablement décrites. Elles ne doivent pas être obtenues au détriment de la qualité de la protection des personnes et de l'éthique de la recherche. En particulier, il convient de ne pas céder à la logique de « vouloir être le premier » si cela est contraire aux intérêts des patients. Deux conceptions peuvent s'affronter. D'une part, celle du philosophe Hans Jonas : « N'oublions pas que le progrès est un objectif facultatif, non un engagement inconditionnel, et que son tempo en particulier, si compulsif qu'il puisse devenir, n'a rien de sacré. Rappelons-nous également qu'un progrès plus lent dans la maîtrise de la maladie ne menacerait pas la société [...] mais que la société serait en effet menacée par l'érosion de ces valeurs morales dont la perte, peut-être causée par une poursuite trop impitoyable du progrès scientifique, rendrait sans valeur ses triomphes les plus éblouissants »¹²⁰.

D'autre part, plus récemment, s'est exprimée la conception d'Ezekiel Emanuel et de ses collaborateurs : « La participation à la recherche est un moyen essentiel de soutenir un bien public important. Par conséquent, tout le monde a le devoir de participer. La norme sociale actuelle veut que les individus ne participent que s'ils ont une bonne raison de le faire. L'argument du bien public implique que les individus devraient participer à moins qu'ils n'aient une bonne raison de ne pas le faire. Un tel changement serait d'une grande aide pour le progrès de la recherche biomédicale, ce qui permettrait à la société d'être en meilleure santé et avec une espérance de vie plus longue »¹²¹.

¹¹⁸ La France peut s'honorer d'être le seul pays à plafonner ainsi cette compensation ; Audition de François Hirsch, directeur de recherche émérite à l'Inserm, membre du Comité d'éthique de l'Inserm, le 21 novembre 2023.

¹¹⁹ Article 16-6 du Code civil : « Aucune rémunération ne peut être allouée à celui qui se prête à une expérimentation sur sa personne, au prélèvement d'éléments de son corps ou à la collecte de produits de celui-ci » (Cf. notamment « La non-patrimonialité du corps humain : du principe à la réalité », B. Feuillet, éd. Bruylant, janvier 2017).

¹²⁰ H. Jonas, (1969), *Philosophical reflections on experimenting with human subjects*, Daedalus (Journal of the American academy of arts and science), 98:219-47

¹²¹ G. O. Schaefer, E. J. Emanuel, A. Wertheimer, (2009), "The Obligation to Participate in Biomedical Research", *JAMA* ; 302(1):67-72.

AVIS 145

Le rôle de cet avis n'est pas de trancher entre de telles positions divergentes mais de souligner que ce ne peuvent pas être les scientifiques seuls qui décident de ce qu'il est bon de faire ou non. La tentation du chercheur, consubstantielle à sa mission voire à sa passion, est de faire progresser la connaissance dans le but de conforter sa validité scientifique et dans l'espoir d'améliorer le bien commun. Il peut néanmoins manquer du recul nécessaire à bien évaluer les conséquences éthiques de ses désirs. Ainsi Pasteur avait-il écrit à l'Empereur du Brésil pour tenter d'obtenir l'autorisation de pratiquer des expériences sur l'inoculation de la rage, dans le but d'atteindre l'immunité, à des condamnés à mort qui seraient graciés s'ils survivaient¹²².

La nécessité du regard d'un tiers a été exprimée dans un livre au titre éloquent écrit par David Rothman, historien renommé de la médecine¹²³. C'est bien ce regard tiers que les CPP dans leur composition actuelle apportent à l'examen d'un projet de recherche. Les pistes d'amélioration du système méritent néanmoins examen.

- Améliorer l'efficacité du système

Cela constitue un enjeu éthique : toute répartition inappropriée des ressources humaines, financières, techniques est une perte de chance pour le progrès des connaissances scientifiques. Cela ne signifie ni multiplier les structures ni restreindre à l'excès la liberté académique.

Le dialogue entre les différentes strates décisionnelles devrait être favorisé. C'est déjà le cas entre ANSM et CPP. Pour mémoire, le délai d'obtention de la décision unique (conclusion d'évaluation de l'ANSM et conclusion d'évaluation du CPP) a été de 88 jours pour les dossiers ne concernant que la France¹²⁴. Mais la qualité des relations devrait être également améliorée entre DRCI et URC et avec les cliniciens chercheurs.

L'évaluation de l'efficacité du PHRC gagnerait à être renforcée. Il faudrait, d'une part, que soit évalué de façon permanente le devenir des projets financés antérieurement et que, d'autre part, les études retenues bénéficient d'un financement approprié, quitte à diminuer raisonnablement le nombre de projets retenus, sachant que la sélection est déjà assez stricte. La sous-dotation de certains projets qui, de ce fait, peinent à avancer, est critiquable d'un point de vue éthique car facteur de dispersion de ressources humaines et financières.

¹²² Voir le lien : <https://www.lombreduregard.com/louis-pasteur-ce-heros/>

De même, Walter Reed, célèbre médecin militaire américain procéda à des inoculations expérimentales de la fièvre jaune (qui furent d'une extrême utilité car démontrant la responsabilité de la piqûre de moustique) à des collaborateurs volontaires parfaitement informés des risques, avec des conséquences parfois très sévères, voire mortelle dans un cas. Il souhaitait lui-même participer mais ses collaborateurs n'avaient pas voulu compte tenu d'un âge qui lui faisait courir plus de risques. Salk, inventeur du premier vaccin anti-poliomyélitique expérimenta son injection sur lui-même et ses enfants.

¹²³ D. J. Rothman, (2017), *Strangers at the Bedside. A history of how law and bioethics transformed medical decision making*, Routledge, 313 p.

¹²⁴ Données fournies par l'ANSM.

AVIS 145

Il est souhaitable que les cliniciens-chercheurs disposent de plus de temps dédié pour leur recherche. Une option serait de leur accorder une décharge partielle de leurs tâches cliniques qui sont prédominantes. Néanmoins une telle décharge grâce à leur remplacement partiel dans leur service n'est pas simple à mettre en œuvre. Dans des services où les prises en charge des patients sont complexes se poserait la question de la compétence d'un médecin qui ne connaît pas le service pour remplacer un médecin qui le connaît de longue date. Seul un renforcement de l'équipe par un accroissement pérenne du nombre de médecins permettrait de dégager le temps nécessaire à ce que certains puissent consacrer plus de temps à leur activité de recherche. Une autre option serait de décharger les cliniciens chercheurs de tâches liées à la recherche ne nécessitant pas leur expertise spécifique. Cela pourrait prendre la forme, évoquée plus haut, d'un renforcement des équipes de techniciens d'Etudes Cliniques et d'Attachés de Recherche Clinique (TEC et ARC), d'infirmières et de médecins de recherche clinique qui seraient en charge de l'identification quotidienne des patients susceptibles de participer à tel ou tel protocole, du recueil des données cliniques et biologiques, de certains aspects des relations avec les structures parties prenantes à la recherche, mais également de meilleure dotation des URC en responsables de projets, data managers et statisticiens. Certains de ces aspects ne nécessitent pas d'interférer avec le temps du médecin investigateur qui est également un clinicien au service de ses patients.

Un meilleur financement s'impose à cette fin, à l'exemple de l'Espagne. Cela nécessiterait une réflexion sur la distribution des moyens financiers affectés aux Missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation (MERRI). En effet, une part de l'enveloppe budgétaire destinée aux hôpitaux afin de tenir compte de leur activité de recherche est fondée sur la valorisation des publications. On pourrait imaginer qu'une partie de ces sommes soit dédiée aux rouages mêmes de la recherche¹²⁵. L'Académie nationale de médecine a récemment fait des propositions à ce sujet¹²⁶.

Les URC et les DRCl, qui sont les structures de promotion de la recherche, devraient voir leurs moyens augmenter en tenant compte notamment de l'accroissement du nombre de projets qu'elles portent. Nombre de cliniciens chercheurs ont indiqué avoir du mal à trouver des interlocuteurs disponibles et compétents dans ces structures qui souffrent parfois de redondances dans l'examen et la gestion des projets. Déléguer aux URC la gestion des RIPH 2 et 3 qui ne comportent que peu ou pas de risques allègerait le fardeau des DRCl mais devrait s'accompagner de moyens accrus alloués aux URC. Le renforcement de la médicalisation des DRCl pourrait également contribuer à fluidifier le fonctionnement en permettant à des cliniciens chercheurs de dialoguer avec des professionnels parfaitement rodés aux processus de la recherche clinique.

¹²⁵ Ainsi, par exemple, une publication en premier ou dernier auteur dans une revue classée A+ (NEJM, Lancet, JAMA, BMJ, Nature, Science) rapporte près de 33 000 euros par an pendant 4 ans au CH d'origine.

¹²⁶ Académie nationale de médecine, « Comment réformer les financements de la recherche hospitalière par les MERRI du ministère de la Santé et de la Prévention », 07 février 2024, 5 p.

- Alléger la tâche des membres des CPP et conforter leur rôle de vigilance éthique

Il a été reproché que certains CPP ne soient pas suffisamment spécialisés pour apprécier valablement certains projets. Cette critique mérite d'être nuancée dans la mesure où le tirage au sort du CPP chargé de rendre l'avis requis est désormais aménagé pour permettre une sélection de ceux qui disposent, en leur sein ou par appel à des compétences externes, des ressources humaines capables d'examiner les projets qui exigent des connaissances élevées en certaines spécialités¹²⁷. Si cet aménagement réglementaire ne permet pas de répondre à toutes les demandes très spécifiques, la solution ne réside probablement pas dans la spécialisation, voire la professionnalisation des membres des CPP, mais plutôt dans la constitution au niveau national, d'une liste d'experts dans les domaines particulièrement spécialisés. Cette liste pourrait être le résultat d'une mise en commun des compétences présentes dans chacun des CPP ou être tout ou partie indépendante de la constitution des CPP. La Direction générale de la santé a d'ailleurs initié une procédure de recrutement de tels experts.

Le recours à des experts extérieurs est déjà autorisé et se pratique en tant que de besoin. Il s'agit de formaliser ces procédures et de s'assurer de la compétence et de l'indépendance des experts. Se pose le problème de la rémunération de ces experts, mais également de celle des membres des CPP. Les CPP devraient prioritairement bénéficier d'une augmentation de leurs moyens humains et éventuellement matériels (locaux, informatique, logiciels, etc.). La faiblesse du nombre et de la rémunération des personnels administratifs des CPP constitue un frein à leur efficacité. Une piste pourrait consister en ce que le fonctionnement des CPP soit facilité par l'allocation de fonds provenant des MERRI.

Comme évoqué précédemment, le rôle de la CNRIPH pourrait être renforcé en lui accordant les moyens adaptés à ses missions. Assurer le bon fonctionnement des CPP, en diminuer l'hétérogénéité, assurer la formation des membres, gérer la liste des experts appelés en renfort dans l'évaluation d'un projet, nécessitent un investissement financier.

Les relations entre CNRIPH et CNCP gagneraient à être clarifiées. La connaissance du terrain et la capacité de suggérer des innovations devrait permettre à la CNCP de travailler en harmonie avec la CNRIPH et d'en renforcer l'efficacité. Le fonctionnement de la CNRIPH pourrait s'inspirer de son équivalent helvétique¹²⁸ qui semble disposer de moyens matériels et humains satisfaisants et notamment d'un site Internet aisément accessible et permettant à chacun de trouver une information actualisée et d'aide à la rédaction, notamment pour les documents d'information et de consentement éclairé. De même au Royaume-Uni, la Health Research Authority, sous l'égide du National Health Service, a créé un site où sont détaillées de façon précises les missions et modalités de

¹²⁷ Art. R. 1123-20-1 du code de la santé publique dans sa rédaction issue du décret 2022-323 du 7 mars 2022.

¹²⁸ Voir le lien : <https://swissethics.ch>.

fonctionnement des comités d'éthique de la recherche¹²⁹. Ce site aide également les chercheurs à déterminer si leur projet nécessite l'approbation d'un comité d'éthique de la recherche.

Enfin, lors d'une révision de la loi Jardé il serait légitime de renommer les CPP en « Comités d'éthique de la recherche et de la protection des personnes » (CERPP) comme proposé dans le rapport de l'IGAS en 2014 afin de consacrer leur mission essentielle et se rapprocher des termes retenus par le Règlement Européen.

- Révolution ou évolution des CPP ?

Il n'existe probablement pas de modèle idéal. Même aux Etats-Unis, leader mondial de la recherche biomédicale, les équivalents des CPP (appelés *Institutional Review Boards*, *IRBs*) ont été critiqués pour leur manque d'efficacité dans la protection des patients et leurs procédures trop bureaucratiques et fastidieuses¹³⁰.

Des modifications, parfois drastiques, de l'organisation des CPP ont été examinées. Elles ont été notamment détaillées dans le rapport de l'IGAS publié en 2014 (cf. point 4 du présent avis). La possibilité d'un CPP national unique professionnalisé avait été discutée. Elle avait été écartée car génératrice de surcoûts considérables et également du fait de la discordance que cela générerait avec les principes fondateurs des comités, en particulier l'aspect de démocratie en santé évoqué plus haut.

De plus, une telle professionnalisation des CPP pourrait les rendre vulnérables à des procédures contentieuses comme aux Etats-Unis où des IRBs - et leurs membres à titre personnel - ont été poursuivis en justice à la suite d'accidents liés à la recherche¹³¹.

Certains suggèrent une diminution notable du nombre de CPP par le biais leur régionalisation. Une telle modification appellerait un examen attentif. Elle supposerait la démonstration préalable d'un dysfonctionnement tel des CPP qu'il rende nécessaire une modification drastique de leur structure. Celle-ci pourrait affaiblir leur contribution à la démocratie en santé et susciter des soupçons quant à la proximité professionnelle, voire la complaisance, entre investigateurs et CPP. Enfin serait-on bien sûr qu'une telle contraction n'aboutisse pas *de facto* au résultat inverse de celui recherché, à savoir un appauvrissement des moyens alloués à chaque CPP qui serait chargé de l'examen d'un nombre considérablement accru de dossiers ? Des CPP moins nombreux et surchargés de projets à examiner pourraient finir par créer des sous-commissions qui se répartiraient les dos-

¹²⁹ Voir le lien : <https://www.hra.nhs.uk/about-us/committees-and-services/res-and-recs/>.

¹³⁰ Grady. C., (2010), "Do IRBs Protect Human Research Participants?", *JAMA*, Vol 304, No. 10. Plus grave, l'existence aux Etats-Unis également, d'IRBs privés, à but lucratif, a pu induire des désastres. Ainsi, une femme jeune est décédée au cours d'un essai de thérapie génique pour une arthrite inflammatoire. L'information sur les buts et les risques de la recherche était déficiente. Voir : "Uninformed consent?", *Nat Med* 13, 999 (2007). <https://doi.org/10.1038/nm0907-999>.

¹³¹ M. M. Mello, D. M. Studdert, T. A. Brennan, (2003), "The Rise of Litigation in Human Subjects Research", *Ann Intern Med*, 139:40-45.

siers, ce qui aboutirait à réaugmenter le nombre d'instances chargées de l'évaluation des projets.

Rappelons que la France compte 39 CCP. Le Royaume-Uni dont la réactivité en matière de recherche en période COVID-19 a été remarquable (ce point sera développé plus bas) dispose de plus de 80 comités d'éthique de la recherche¹³².

On rappelle enfin que le rapport de l'IGAS de 2014 soulignait que l'indépendance des comités était garantie à la fois par l'obligation de déclaration publique d'intérêts de ses membres et par le tirage au sort du comité en charge d'examiner un projet de recherche. Le rapport examinait également la possibilité de régionaliser les comités sous l'égide des Agences régionales de santé (ARS). Elle y voyait l'avantage de la mutualisation de moyens mais au prix d'une complexité plus grande et d'un rapport bénéfices/difficultés qui resterait à évaluer. Enfin, le maintien du caractère généraliste des CPP était privilégié, en adjoignant une liste d'experts indépendants, soumis à déclaration publique d'intérêts, qui pourraient être consultés en tant que de besoin. L'importance de la CNRIPH en termes d'organisation et de pilotage était soulignée.

- Alléger l'examen de certains projets

Le sujet des *fast tracks* a déjà été évoqué. La crise sanitaire de la Covid-19 a montré l'excellente réactivité d'un système, si bien que nombre d'investigateurs et d'industriels aimeraient disposer de telles procédures en dehors des crises sanitaires. Mais cela ne semble pas matériellement possible et être en outre potentiellement générateur d'une diminution de la vigilance scientifique et éthique du fait du raccourcissement des délais d'examen. De plus, privilégier tel ou tel aspect de la recherche pourrait être critiqué par les investigateurs œuvrant dans d'autres domaines.

Cependant, un allègement des procédures pourrait s'envisager dans certaines conditions. Il en est ainsi de projets financés par des fonds publics (PHRC, projets de l'Agence nationale de la recherche sur le sida et les hépatites virales - Maladies infectieuses émergentes etc.) dans lequel une évaluation scientifique rigoureuse a été effectuée. De tels projets pourraient bénéficier de procédures accélérées dans le circuit DRCI-ANSM-CPP. De même, des relations fluides ANSM-CPP doivent permettre la prise de décisions rapides concernant les aspects à la fois scientifiques et éthiques des projets.

- Sur les relations avec les participants et le public

Comme souligné précédemment, les notices d'information et de consentement sont souvent d'une longueur considérable et rédigées dans un langage inaccessible au public non spécialisé. Ce pourrait être le rôle de la CNRIPH que de proposer un cadre général de rédaction de ces notes permettant un allègement de leur lecture. En particulier, les effets

¹³² Voir ce lien : <https://www.hra.nhs.uk/about-us/committees-and-services/res-and-recs/research-ethics-committees-overview/>.

indésirables devraient être présentés par ordre de gravité décroissante et non par ordre de fréquence. Les buts de la recherche devraient être expliqués de façon aisément compréhensible et non comme si la lecture de la note était destinée à des spécialistes. Il devrait y être clairement mentionné que la recherche ne bénéficiera pas nécessairement au participant inclus dans le protocole mais est destinée à tenter d'améliorer la prise en charge de la population concernée par la même pathologie. Cela contribuerait à ce que le participant soit conscient de la dimension altruiste de sa participation.

Il est souvent objecté qu'il sera difficile de réduire considérablement le volume des notices d'information et les formulaires de consentement (NIFC) compte tenu des obligations légales et des enjeux de responsabilité juridique prévalant en ce domaine. Il n'en reste pas moins que la priorité doit demeurer à une information intelligible par le participant, faute de quoi la notion cardinale de consentement libre et éclairé n'est qu'un slogan creux. Ces considérations renforcent l'opportunité de soumettre aux personnes incluses dans un essai, en introduction à la notice d'information, un résumé plus accessible à la compréhension de tous. Des suggestions intéressantes ont été formulées récemment par le Collège des relecteurs de l'Inserm, dans un article intitulé « Vers un consentement plus éclairé – Rendre l'information accessible »¹³³.

L'expérience montre que la notion de protocole de recherche, même lorsqu'il s'agit de comparer deux stratégies usuellement utilisées (comme dans le cadre des RIPH 2) est souvent vue avec crainte voire méfiance. Le patient, ou son représentant, peut exprimer sa crainte d'être utilisé comme « cobaye ». Dans certains pays étrangers, les structures hospitalières où se déroulent les essais cliniques favorisent le contact entre les participants à ces essais et des associations de patients ayant l'expérience de la pathologie en cause¹³⁴. Une information adaptée et pertinente peut ainsi être transmise dans ce cadre et permettre aux participants de mieux mesurer les risques et les espoirs de l'essai proposé. La France pourrait s'inspirer de ces exemples en mobilisant les compétences des associations agréées. Il reste que de retentissants scandales sanitaires et la désinformation intéressée ou malveillante opérée sur certains réseaux sociaux, parfois même par des professionnels, ont pu alimenter la méfiance. Mieux communiquer au sein des structures de soins et via les média audiovisuels et écrits vers le grand public sur l'importance de participer à des recherches cliniques est impératif. On pourrait s'inspirer de ce qui est fait lors des campagnes pour le don de sang ou d'organes.

- Sur la publication des résultats des recherches

L'absence de publication des résultats d'une recherche soulève une interrogation éthique. Il convient de distinguer plusieurs situations. La recherche peut ne pas avoir été menée à son terme car il n'a pas été possible d'inclure le nombre prévu de participants si

¹³³ Gozlan D. et al., (2023), « Vers un consentement plus éclairé – Rendre l'information accessible », *Med Sci* ; 39 : 650–657, <https://doi.org/10.1051/medsci/2023092>.

¹³⁴ Cf. notamment les procédures mises en place au Québec, voir : A. Boivin, T. Richards, L. Forsythe, A. Gregoire, J. Abelson, K. Carman, (2018), “*Evaluating patient and public involvement in research*”, *BMJ* 2018; 363.

bien que le nombre atteint est trop faible pour permettre une analyse et des conclusions valables. Cela peut être dû aussi à un objectif mal défini voire irréaliste, ou à des difficultés empêchant de mener à bien le projet (manque de personnel dédié). Eviter de telles situations justifie le caractère sélectif, après examen par les pairs, des appels d'offre mais également la nécessité de disposer des équipes permettant d'effectuer la recherche dans de bonnes conditions¹³⁵.

En revanche, la non-publication des résultats d'une recherche au prétexte que le résultat en est « négatif » ou opposé à l'hypothèse de l'investigateur est contraire à l'éthique de la recherche. Cela témoigne d'un non-respect pour les participants à la recherche qui en ont accepté les risques dans le but de faire progresser la connaissance et d'un gaspillage de moyens financiers qui auraient pu être utiles à d'autres projets. Le prétexte selon lequel « il est difficile de publier des résultats négatifs » ne résiste pas à l'examen. En effet, d'une part, de grandes revues publient nombre d'essais négatifs car ils sont utiles à la connaissance (démontrer l'inefficacité d'un nouveau traitement par exemple), et d'autre part, dès lors que la méthodologie de l'essai est correcte, il est usuel que l'article qui en est issu trouve une revue, même de niveau moyen dans la classification, qui acceptera de publier les résultats. C'est d'ailleurs ce qui sous-tend la proposition de certains de sanctionner les investigateurs qui n'ont pas rendu publics, même si cela n'a pas donné lieu à une publication dans une revue, leurs résultats dans un délai raisonnable¹³⁶. De plus, un système s'est récemment développé qu'on appelle les « registered reports » (rapports enregistrés), qui permet aux chercheurs de s'assurer de la possibilité de publier les résultats, même négatifs, de leur recherche¹³⁷. L'acceptation de principe se fait sur la qualité méthodologique et l'intérêt scientifique du projet alors que les résultats de l'étude ne sont pas connus. Les biais de publication et les risques de distorsion des résultats sont ainsi neutralisés.

Il convient également de rappeler que « à l'issue de la recherche, la personne qui s'y est prêtée a le droit d'être informée des résultats globaux de cette recherche, selon les modalités qui lui sont précisées dans le document d'information »¹³⁸. Cette disposition législative est souvent méconnue par les responsables des recherches en cause. Un tel manquement est regrettable car l'objectif d'impliquer davantage de citoyens dans des essais de recherche clinique est compromis si les droits qui leur sont accordés par la loi sont insuffisamment respectés. On peut souhaiter également, même si cela, en l'état actuel du droit, n'est pas exigé, que le CPP qui a rendu un avis favorable à un essai clinique soit informé de ses résultats, quels qu'ils soient. Les CPP seraient ainsi mieux à même d'apprécier, à la lumière des résultats de l'essai, la pertinence des observations qu'ils ont formulées lors de la phase antérieure à son autorisation.

¹³⁵ Ce point est développé dans une autre partie de ce rapport (p. 46-47).

¹³⁶ La mesure est théoriquement en place aux Etats-Unis mais ne semble pas encore appliquée.

¹³⁷ CD. Chambers, L. Tzavella, (2022), *The past, present and future of registered reports*. *Nature Human Behaviour*, 6 : 29-42 <https://doi.org/10.1038/s41562-021-01193-7>. Voir aussi : [H. Maison-neuve, M-E. Rougé-Bugat, E. Decullier, \(2023\).](#) « La rédaction pour la recherche en santé - Un guide pratique pour vos publications », Doin, 334 p.

¹³⁸ Dernier alinéa de l'art. L. 1122-1 du code de la santé publique.

IV. LES ENJEUX ETHIQUES DE SITUATIONS PARTICULIERES

1. LES SUJETS DONT LES CAPACITES DE DISCERNEMENT ET DE CONSENTEMENT SONT INSUFFISANTES, AFFAIBLIES VOIRE ABOLIES

Le cas des mineurs et des majeurs protégés est bien défini par la loi.

S'agissant des mineurs, tout doit être fait pour les aider à comprendre et accepter, selon leur propre niveau de compréhension, la recherche dont ils sont l'objet et celle-ci ne peut être autorisée qu'avec le consentement des deux parents, ou d'un seul dans certaines circonstances particulières, et ne doit pas pouvoir s'effectuer si le mineur s'y oppose.

Les personnes majeures « faisant l'objet d'une mesure de protection juridique »¹³⁹ ne peuvent être sollicitées pour des recherches biomédicales que si des recherches d'une efficacité comparable ne peuvent pas être effectuées sur une autre catégorie de la population et dans les conditions suivantes :

- soit l'importance du bénéfice escompté pour ces personnes est de nature à justifier le risque prévisible encouru ;
- soit ces recherches se justifient au regard du bénéfice escompté pour d'autres personnes placées dans la même situation. Dans ce cas, les risques prévisibles et les contraintes que comporte la recherche doivent présenter un caractère minimal.

Les majeurs protégés reçoivent, lorsque leur participation à une recherche biomédicale est envisagée, une information adaptée à leur capacité de compréhension, tant de la part de l'investigateur que des personnes, organes ou autorités chargés de les représenter ou d'autoriser la recherche, eux-mêmes informés par l'investigateur. Ils sont consultés dans la mesure où leur état le permet. Leur adhésion personnelle en vue de leur participation à la recherche biomédicale est recherchée. En toute hypothèse, il ne peut être passé outre à leur refus ou à la révocation de leur acceptation¹⁴⁰.

La loi détermine également les conditions dans lesquelles les personnes juridiquement protégées peuvent participer à une recherche impliquant la personne humaine¹⁴¹.

- Une personne faisant l'objet d'une mesure de sauvegarde de justice ne peut être sollicitée aux fins de participer à une recherche impliquant la personne humaine.

¹³⁹ Art. L. 1121-8 du code de la santé publique.

¹⁴⁰ Art. L. 1122-2 du même code.

¹⁴¹ Idem.

- Lorsqu'une recherche biomédicale est effectuée sur une personne majeure faisant l'objet d'une tutelle, d'une habilitation familiale ou d'un mandat de protection future, avec représentation relative à la personne¹⁴², l'autorisation est donnée par la personne chargée de la représenter.

Lorsque cette recherche est effectuée sur une personne majeure en curatelle, le consentement est donné par la personne protégée assistée par son curateur.

Lorsqu'une recherche impliquant la personne humaine est envisagée sur une personne majeure hors d'état d'exprimer son consentement *et ne faisant pas l'objet d'une mesure de protection juridique*, l'autorisation est donnée par la personne de confiance, à défaut de celle-ci, par la famille, ou, à défaut, par une personne entretenant avec l'intéressé des liens étroits et stables. L'intéressé est informé dès que possible et son consentement lui est demandé pour la poursuite éventuelle de cette recherche s'il retrouve sa capacité à consentir. Toutefois, si le CPP considère que cette recherche comporte, par l'importance des contraintes ou par la spécificité des interventions auxquelles elle conduit, un risque sérieux d'atteinte à la vie privée ou à l'intégrité du corps humain, le juge des tutelles est seul compétent pour l'autoriser¹⁴³.

La difficulté dans tous ces cas est celle des critères d'évaluation de la capacité à décider. Le rôle des tiers doit évidemment être interrogé comme la manière concrète dont est délivrée l'information tant à la personne concernée (quand c'est possible dans des formes adaptées à son degré de compréhension) qu'aux tiers. Une vigilance éthique est indispensable tant en amont que pendant la recherche elle-même, notamment pour évaluer les effets et permettre un accompagnement adapté.

2. LE PROBLEME DES SITUATIONS D'URGENCE DANS LE CADRE DU REGLEMENT EUROPEEN

La législation française sur la recherche intéressant la personne et menée en urgence autorise de débiter la recherche sans le consentement de la personne si elle en est incapable ou sans celui des proches s'ils ne sont pas présents ou que l'urgence extrême ne permet pas de donner le temps de l'explication aux proches (cas de l'arrêt cardiaque, par exemple).

Cependant, le règlement européen 536/2014 a notablement restreint cette possibilité concernant les recherches qu'il régit. En effet, trois conditions (entre autres) doivent être réunies pour qu'une recherche soit débutée en urgence sans qu'un consentement de la personne ou une autorisation de ses représentants n'ait pu être obtenu :

¹⁴² Art. 459, al.2 du code civil

¹⁴³ Dernier alinéa du III de l'art. L. 1122-2 du code de la santé publique. Il en va de même pour les personnes faisant l'objet d'une mesure de tutelle ou sous mandat de protection future, sauf si un conseil de famille a été constitué.

AVIS 145

- « Il y a des raisons scientifiques de penser que la participation (à la recherche) sera à même de produire un bénéfice direct pertinent sur le plan clinique *pour le participant*, entraînant une amélioration mesurable sur le plan médical, susceptible d'alléger les souffrances et/ou d'améliorer la santé du participant ou le diagnostic de sa condition » ;
- La recherche « se rapporte directement à la condition médicale du participant en raison de laquelle il est impossible, dans le temps imparti pour instituer le traitement, d'obtenir au préalable le consentement éclairé » ;
- La recherche « comporte un risque minimal, et impose une contrainte minimale pour le participant, par rapport au traitement standard de la condition dont il est atteint ».

Chacune de ces conditions illustre la tension éthique entre la protection maximale des personnes (principes de bienfaisance et de non-malfaisance) et la nécessité de faire progresser la science dans un but de bien collectif (justice distributive).

La première condition citée réintroduit la notion de bénéfice individuel direct de la recherche telle qu'elle existait dans la loi Huriet-Sérusclat (ou la notion de « recherche thérapeutique » telle qu'elle existait dans la déclaration d'Helsinki). Comme nous l'avons souligné, cette notion peut induire une illusion thérapeutique (*therapeutic misconception*¹⁴⁴ des auteurs anglophones). Celle-ci favorise l'inclusion des patients en leur laissant croire qu'ils ne sont pas seulement les participants d'une recherche, avec ses risques inhérents, mais qu'ils sont susceptibles de bénéficier d'un nouveau traitement prometteur. Cette approche sous-estime que la recherche comporte par définition des risques, plus ou moins importants en fonction de la gravité de la pathologie concernée et que le résultat global n'en est pas connu avant la fin de la recherche (c'est-à-dire l'inclusion de tous les patients prévus). On peut ainsi lire sous la plume de Franklin Miller et Donald Rosenstein, deux bioéthiciens Nord-Américains : « Le soin médical est caractérisé par la convergence des intérêts du médecin et du patient. A l'inverse, dans la recherche clinique, les intérêts principaux de l'investigateur et du patient participant à la recherche peuvent diverger. Nous considérons que l'illusion thérapeutique masque la différence éthique significative entre recherche clinique et soins. Considérer un essai clinique comme thérapeutique et relevant de la relation médecin-malade, au prétexte que certains aspects de la recherche sont associés au soin, constitue une distorsion éthique à laquelle on doit scrupuleusement résister »¹⁴⁵.

Les exemples sont nombreux, notamment en réanimation, où la recherche n'a pas conduit à une amélioration du pronostic mais a au contraire produit des effets graves voire mortels, en dépit d'une hypothèse physiopathologique ou clinique prometteuse qui aurait

¹⁴⁴ F. G. Miller, D. L. Rosenstein, (2003), "The Therapeutic Orientation to Clinical Trials", *NEJM*, 348 ; 14 ; 1383-86.

¹⁴⁵ F. G. Miller, D. L. Rosenstein, (2003), *Ibid.*

AVIS 145

fait espérer un fort bénéfice du nouveau traitement¹⁴⁶. Cette situation n'est pas spécifique à cette seule discipline. Par ailleurs, si l'on a, comme le précise le règlement européen, des raisons de penser que le nouveau traitement aurait des effets bénéfiques, comment peut-on alors justifier le tirage au sort (randomisation) qui fonde la pertinence scientifique de la plupart des recherches cliniques ? L'équipoise clinique est l'incertitude dans laquelle se situe la communauté des chercheurs pour apprécier les mérites respectifs de deux traitements. C'est elle qui fonde éthiquement leur évaluation par un essai contrôlé¹⁴⁷. Sans ces études basées sur le tirage au sort des patients recevant en double aveugle¹⁴⁸, chaque fois que possible, le nouveau traitement ou le traitement usuel (ou un placebo en l'absence de traitement efficace), nombre de progrès acquis en cardiologie, en oncologie, en neurologie entre autres n'auraient pas été obtenus. Comment justifier que l'on « prive des bénéfices supposés de la recherche » les sujets qui sont tirés au sort dans le bras conventionnel ?

La seconde condition fixée par le règlement européen rend en théorie impossible la réalisation d'une recherche sur une complication qui surviendrait au cours de l'hospitalisation d'une personne hors d'état de consentir et alors que l'urgence de la situation ne permettrait pas d'attendre l'arrivée de proches à même de consentir. L'exemple typique serait celui d'une personne admise pour un coma, ce qui est la cause de son impossibilité à consentir, et qui développerait dans les jours suivants une pneumonie infectieuse associée à la ventilation artificielle et compliquée d'un état infectieux sévère. Cette complication n'est pas la cause qui empêche de consentir et la recherche sur le traitement de cette complication ne peut donc être effectuée si personne ne peut consentir.

La troisième condition semble ignorer que plus la pathologie est grave, plus les moyens mis en œuvre pour la traiter sont invasifs voire dangereux. Il en est ainsi de la circulation de suppléance cardio-respiratoire (Extracorporeal Membrane Oxygenation, ECMO) chez des patients en état dramatique. Comment évaluer le rapport entre les risques (des cas de décès par perforation d'un gros vaisseau voire d'une oreillette cardiaque ont été décrits) et les bénéfices sans une recherche méthodologiquement rigoureuse¹⁴⁹, bien souvent en urgence ? Il existe des risques additionnels qui interdiraient, selon le règlement européen, de l'autoriser sans l'obtention d'un consentement.

L'émergence de nouvelles maladies infectieuses se caractérise entre autres par leur gravité qui conduit de nombreux malades en réanimation où leur état interdit l'expression de leur volonté. Certes, dans de nombreux cas, la mise en route d'un protocole de recherche peut attendre les quelques heures nécessaires à contacter l'entourage et obtenir son

¹⁴⁶ B.D. Freeman, R.L. Danner, S.M. Banks, C. Natanson, (2001), "Safeguarding patients in clinical trials with high mortality rates", *Am J Respir Crit Care Med*, 15;164(2):190-2. doi: 10.1164/ajrccm.164.2.2011028. PMID: 11463585.

¹⁴⁷ B. Freedman, (1987), "Equipoise and the ethics of clinical research", *NEJM* ; 317:141-5.

¹⁴⁸ Ni le médecin ni le patient ne savent ce qui est administré.

¹⁴⁹ A. Combes et al.,(2018),"Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome", *NEJM* ; 378:1965-1975.

autorisation. Mais parfois l'urgence est telle (défaillance cardiovasculaire ou respiratoire dramatique, par exemple) que les minutes comptent.

L'Europe et la France en particulier peuvent-elles se passer de réaliser des études indispensables et se reposer sur les résultats obtenus par des pays dont la législation est plus souple à cet égard ? Ainsi, les deux traitements médicamenteux¹⁵⁰ qui ont fait la preuve de leur efficacité dans les formes graves de Covid en réanimation ont été testés dans des études randomisées réalisées au Royaume-Uni. Or chacun de ces traitements comportait des risques. Le protocole prévoyait la possibilité de débiter sans consentement, ce qui est autorisé, sous de strictes conditions par la législation du Royaume-Uni¹⁵¹ mais serait impossible dans l'Union européenne. Est-il éthique au plan de la justice distributive (juste répartition des charges et des bénéfices) de ne pas assumer le risque inhérent à toute recherche, particulièrement en urgence, tout en espérant en retirer les bénéfices si cette recherche est conduite dans d'autres pays de niveau socio-culturel équivalent, notamment en ce qui concerne l'attention à la protection des patients ?

Comme dit précédemment, cette situation illustre la tension inhérente entre les trois principes individuels (s'adressant uniquement au malade) de l'éthique de la recherche et du soin que sont les principes de bienfaisance, de non-malfaisance et de respect de l'autonomie et, d'autre part, celui qui est un principe collectif à savoir la justice distributive.

La situation est d'autant plus compliquée en France qu'il n'est actuellement pas possible, si le consentement à la recherche ne peut être obtenu, d'utiliser une « méthodologie de référence » qui, comme on l'a vu, permet d'éviter un examen spécifique du dossier par la CNIL. Cette procédure « CNIL » peut parfois ralentir la mise en route du projet de recherche. Il serait souhaitable qu'une réflexion soit engagée pour tenter de lever cette difficulté.

Enfin, ces exemples liés à la crise sanitaire illustrent le fait que la progression de la recherche et ses éventuelles retombées positives peuvent rencontrer des obstacles liés à une coordination imparfaite de l'effort de la recherche. Lorsque cette coordination fait défaut, ce n'est pas seulement le progrès médical qui est en cause mais également la dissipation de ressources limitées du fait de leur saupoudrage dans des projets parcelaires et concurrents.

¹⁵⁰ The RECOVERY Collaborative Group, (2021), "Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19", *NEJM*, 384:693-704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436 ; REMAP-CAP Investigators, (2021), "Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19", *NEJM*, 22:384(16):1491-1502. doi: 10.1056/NEJMoa2100433. Epub 2021 Feb 25. PMID: 33631065; PMCID: PMC7953461.

¹⁵¹ Voir le lien : <https://www.hra.nhs.uk/planning-and-improving-research/policies-standards-legislation/research-emergency-settings/>.

3. LES RECHERCHES NON-INTERVENTIONNELLES ET LES RECHERCHES N'ENTRANT PAS DANS LE CADRE DES RIPH NI DU REGLEMENT EUROPEEN

Ces recherches sont importantes au plan médical mais également dans le champ des sciences humaines et sociales et de la santé publique. Elles sont soumises à des contraintes réglementaires moins rigoureuses que les autres types de recherches mais des difficultés peuvent survenir lorsqu'il convient de les classer dans la catégorie juridique pertinente.

- Il peut s'agir des RIPH 3 qui sont des « recherches non interventionnelles qui ne comportent aucun risque ni contrainte dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle ». C'est essentiellement le cas des études de suivi de cohorte (exemple : le devenir de sujets présentant une hypertension artérielle ou un diabète) ou d'enquêtes transversales avec recueil de données de santé. Elles rentrent néanmoins dans le cadre des « recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales » et sont donc des recherches impliquant la personne humaine¹⁵². Comme cité plus haut, ces recherches sont soumises à l'approbation d'un CPP et à une déclaration CNIL de conformité à une méthodologie de référence. Un résumé de la recherche est transmis pour information à l'ANSM.

Plusieurs personnes auditionnées ont évoqué, dans le but d'alléger la tâche des CPP, l'hypothèse que les projets de recherche relevant de la catégorie RIPH 3, ne soient plus soumis à leur examen. Malgré leur charge de travail, les responsables des CPP auditionnés souhaitent en revanche conserver cette compétence. A l'issue de sa réflexion, le CCNE partage cette dernière opinion. En effet, il apparaît que de telles recherches portent parfois sur des sujets sensibles qui appellent un regard éthique attentif. Il n'est pas rare en outre qu'après examen, des projets de RIPH 3 soient requalifiés dans la catégorie supérieure de RIPH 2 qui exige, *a fortiori*, une vigilance éthique d'un CPP.

- Les études nécessitant le recours à des données personnelles de santé ne sont pas dans le cadre des RIPH mais sont soumises à l'approbation du CESREES (Comité éthique et scientifique pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé) avant d'être autorisées par la CNIL. Le délai moyen de réponse du CESREES est de 25 jours et plus de 85 % des projets ont reçu un avis favorable. Selon les cas, l'existence ou non d'une méthodologie de référence peut dispenser, outre celle par la CNIL, de l'évaluation par le CESREES.

¹⁵² Cf. Art. L. 1121-1 du code de la santé publique.

AVIS 145

Dans le champ des recherches en santé publique, en particulier celles n'impliquant pas de traitement médicamenteux mais évaluant des interventions non pharmaceutiques, des innovations dans la prévention ou dans l'accompagnement des patients, il est parfois difficile pour les chercheurs de savoir si leur projet entre dans ce cadre ou dans celui d'une RIPH 3. Il est souhaitable, afin de les orienter vers les cadres réglementaires appropriés, que les chercheurs puissent alors trouver dans chacune de leurs institutions une information précise sur les textes réglementaires et un accompagnement spécialisé. Pour les recherches ne rentrant pas dans ces cadres des RIPH, des comités d'éthique existent dans les universités et les instituts de recherche. C'est le cas notamment du comité d'évaluation éthique de l'Inserm¹⁵³ qui a rédigé un guide remarquable sur la qualification des recherches¹⁵⁴.

Bien que ne rentrant pas *stricto sensu* dans le cadre de la lettre de mission des ministres qui requièrent l'avis du CCNE sur la façon d'accélérer la recherche destinée à procurer des avancées thérapeutiques majeures dans le domaine des médicaments ou des dispositifs médicaux tout en maintenant un haut niveau de protection éthique, le CCNE a jugé opportun de se pencher, même brièvement, sur la place des comités d'éthiques de la recherche qui n'ont pas le même objet que les CPP.

Contrairement aux CPP, ces comités d'éthique de la recherche n'ont pas de statut légal et leurs délibérations n'ont donc pas valeur réglementaire. Il n'en demeure pas moins que l'avis des comités d'éthique des grands instituts de recherche (CNRS, Inserm, INRAE entre autres) constitue un appui d'orientation précieux qui contribue à informer à la fois les chercheurs sur les enjeux éthiques de leur mission et de leurs projets. Leurs travaux peuvent aussi éclairer les CPP lorsque ceux-ci ont à évaluer certains projets très spécialisés.

Il existe également des comités à vocation moins générale, voire locale au sein des sociétés savantes médico-chirurgicales, des hôpitaux et des universités. Le rôle de ces comités dans l'élaboration d'un projet de recherche peut s'avérer très utile en aidant le chercheur, en particulier s'il est débutant, à comprendre les aspects éthiques de son projet et en le conseillant sur le fait de savoir dans quelle catégorie de recherche ce projet s'inscrit. Ainsi, un tel comité peut agir en amont d'une soumission à un CPP et faciliter le parcours du projet. Ils peuvent également examiner des projets qui ne relèvent pas du cadre juridique des RIPH. C'est souvent le cas pour des études rétrospectives telles que celles qui font l'objet d'un nombre important de thèses de médecine ou de travaux de cliniciens chercheurs débutants. Outre leur rôle de conseil, l'approbation par un tel comité est indispensable à la publication de ce type d'études dans une revue de langue anglaise. Pour écarter le risque de collusion entre ce type de comité local et un chercheur en quête d'approbation éthique, la présence d'un membre d'un CPP dans de tels comités

¹⁵³ Voir le lien : <https://www.inserm.fr/ethique/comite-devaluation-ethique-de-linserm-ceed-irb/>
<https://www.inserm.fr/ethique/comite-devaluation-ethique-de-linserm-ceed-irb/>.

¹⁵⁴ Voir le lien : <https://pro.inserm.fr/wp-content/uploads/2022/02/inserm-guidequalificationrecherchesceed-sept-2021.pdf>.

serait un gage de rigueur. Ces divers comités d'éthique de la recherche, pourraient également bénéficier d'une formation en tant que de besoin pour leur permettre d'aider à déterminer à quelle catégorie de recherche se rapporte le projet proposé afin d'orienter le cas échéant le porteur de projet vers un CPP.

4. ACCOMPAGNER UN CHANGEMENT DE PARADIGME

La recherche biomédicale a débuté dans la tradition de Claude Bernard : elle fut d'abord essentiellement fondée sur l'approche physiopathologique des maladies dont on espérait inférer des conséquences thérapeutiques. La recherche fut ainsi longtemps affaire de cas cliniques et d'opinions d'experts. Une révolution survint au début des années 1990. Celle de l'« evidence-based medicine » ou médecine fondée sur les preuves¹⁵⁵. Fut ainsi définie une pyramide de « l'evidence » qui place au plus bas niveau les cas cliniques et les opinions d'experts et au sommet les études randomisées contrôlées (et leur synthèse systématique). Au milieu de l'édifice se situent les études observationnelles avec comparaison entre deux traitements, par exemple. L'accent mis sur les études randomisées contrôlées¹⁵⁶ a permis de favoriser la réalisation de grands essais sans lesquels de très nombreux traitements n'auraient pas pu faire la preuve de leur efficacité (ou de leur inefficacité) et de leur toxicité éventuelle. Ce fut le cas dans toutes les disciplines médicales de la cardiologie à l'oncologie en passant même par les disciplines chirurgicales. La plupart des recommandations de sociétés savantes tentent de se fonder sur de telles études.

Cette approche rigoureuse ne peut cependant pas s'appliquer à tous les domaines de la médecine et, de fait, la plupart des recommandations reposent sur un faible niveau de preuve¹⁵⁷. Par ailleurs l'étude randomisée contrôlée souffre de deux faiblesses bien mises en évidence dans les récentes années. La première faiblesse est qu'elle est tiraillée entre deux exigences méthodologiques contradictoires. D'une part la validité interne (rigueur du protocole qui fait que les résultats peuvent être considérés comme probants) exige d'inclure des patients sur des critères de sélection très stricts tels que l'exclusion de sujets trop âgés ou atteints de pathologies trop sévères, et celle des sujets avec comorbidités, des femmes enceintes¹⁵⁸, etc. Cette limite est particulièrement à retenir dans le contexte français, avec une population vieillissante et des pathologies multiples. D'autre part la validité externe qui s'évalue en l'applicabilité des résultats à la population des patients en pratique hospitalière quotidienne et médicale de ville. Plus la validité interne est grande, plus la validité externe en est diminuée. Ainsi un essai thérapeutique de haut niveau méthodologique pourrait n'avoir que de faibles retombées dans l'apport thérapeutique quotidien.

¹⁵⁵ B. Djulbegovic, G.H Guyatt, (2017), "Progress in evidence-based medicine: a quarter century on", *Lancet*, 390:415-423.

¹⁵⁶ Et en aveugle chaque fois que cela était possible.

¹⁵⁷ Seuls 8 à 10 % des recommandations sont fondées sur un haut niveau de preuve. Audition de Philippe Ravaud par le groupe de travail du CCNE, le 30 janvier 2024.

¹⁵⁸ Sauf, bien sûr, les études sur la grossesse.

AVIS 145

Une autre faiblesse est la difficulté de réaliser des études randomisées dans des maladies graves mais rares telles que certains cancers ou certaines anomalies génétiques. Dans un tel contexte, la méthode conventionnelle de l'essai randomisé contrôlé peut être mise en défaut par le trop faible nombre de patients incluables dans l'étude. D'autres faiblesses ont été soulignées comme le coût parfois très élevé des études randomisées, leur durée, l'effort nécessaire à leur réalisation, leur manque de pragmatisme.

Il a donc fallu accepter à nouveau de faire des études sur un très petit nombre de patients, ce qui pose la question du groupe de comparaison : comment prouver que le nouveau traitement est meilleur si l'on n'atteint pas le niveau de puissance statistique suffisant ? Mais aussi, comment accepter de risquer de ne pas donner un nouveau traitement qui s'avèrerait bénéfique ? Cette tension a conduit à une résurgence de l'approche physiopathologique, mais maintenant au niveau moléculaire : si l'on identifie une anomalie moléculaire associée à un cancer, on peut espérer qu'un médicament agissant spécifiquement sur cette anomalie soit susceptible de l'améliorer voire de la corriger. Il en est de même en cas de pathologie génétique accessible à une thérapie génique. A l'autre bout du spectre, si l'on veut obtenir des résultats probants dans les maladies fréquentes mais qui touchent des populations extrêmement diverses comme évoqué plus haut, il faut développer des stratégies de recherche innovantes.

C'est la raison pour laquelle de nouvelles méthodologies d'essai clinique ont été proposées. Elles sont nombreuses : utilisation de biomarqueurs de substitution, essais adaptatifs, protocoles maîtres (*master protocols*), comparaisons externes, emprunts d'information (essai « bayésien »), essais pragmatiques en vie réelle. L'objectif de toutes ces méthodes est de simplifier et d'accélérer l'obtention des résultats. Ces méthodes produisent cependant dans la plupart des cas de plus faibles niveaux de preuves que les méthodes conventionnelles et sont dites moins-disantes. Elles soulèvent donc la question du niveau d'exigence acceptable par l'évaluateur scientifique et du niveau d'aversion au risque dans la décision thérapeutique.

Plusieurs exemples viennent illustrer cette tension.

a) Les très petits nombres et la nécessité d'une médecine personnalisée : retour à une physiopathologie à l'échelle moléculaire

Le développement de thérapies innovantes dans le domaine de la cancérologie ou des maladies rares nécessite la mise en place d'essais sur des petits nombres de patients qui ne permettent pas l'utilisation d'une méthodologie conventionnelle d'évaluation. Dans le cas des cancers, sont développées des thérapies dites ciblées qui visent à bloquer un gène impliqué dans le mécanisme du cancer concerné et sa voie métabolique. L'identification du ou des gènes impliqués dans de nombreuses maladies génétiques rares permet le développement de traitements spécifiques par thérapie génique.

Il existe également certaines pathologies courantes, comme par exemple le carcinome broncho-pulmonaire, qui en fonction du nombre et du type de mutations existantes peuvent être sensibles ou non à certaines immunothérapies, il s'agit bien d'une médecine personnalisée.

Le recours à une recherche ne comprenant que le bras « nouveau traitement »¹⁵⁹ doit être rigoureusement justifié puis évalué¹⁶⁰. Diverses méthodes d'essais ont été proposées dans ce cadre pour apporter un niveau de fiabilité scientifique acceptable aux résultats observés. Le ratio entre bénéfice et risque est souvent difficile à évaluer comme l'ont montré certains exemples récents des effets délétères retardés de la thérapie génique avec l'observation de décès survenus au cours de quelques essais. On peut citer le cas fameux du jeune Jessie Gelsinger mort du fait d'une thérapie génique destinée à le guérir d'une maladie alors que celle-ci était bien contrôlée par un traitement conventionnel¹⁶¹. Plus récemment ont été décrits deux décès après thérapie génique de myopathie de type Duchenne¹⁶².

Ces exemples ne condamnent en rien la recherche sur ces pathologies dramatiques mais illustrent que même lorsque l'espoir est grand et que l'hypothèse physiopathologique sous-tendant le traitement est pertinente, des risques imprévus peuvent survenir. Il convient de trouver les stratégies qui ne bloquent pas le progrès médical tout en assurant la protection maximale des participants. Elles ne passent pas nécessairement par une accélération des processus d'autorisation.

Les éléments essentiels qui sous-tendent l'acceptabilité de ce type d'études sont :

- la gravité et la rareté de la pathologie étudiée ;
- le critère de jugement de l'efficacité doit être robuste. Cette robustesse implique que le critère de jugement soit la mortalité ou la diminution majeure des complications graves de la maladie ;
- la population de référence (celle qui, n'ayant pas reçu de traitement, va servir de groupe témoin) doit être parfaitement définie, et cela avant même la mise en route du traitement à l'étude. Elle doit pouvoir être comparable entre autres en termes d'âge, de comorbidités, de signature moléculaire évidente.

S'agissant d'un sujet très délicat (maladie grave, constamment mortelle à court ou moyen terme, absence de traitement de référence satisfaisant, méthodologie sujette à

¹⁵⁹ Lors d'un essai randomisé classique, il y usuellement deux « bras ». Dans l'un, tous les malades reçoivent le traitement expérimental, et dans l'autre tous les malades reçoivent le traitement usuel ou un placebo s'il n'y a pas de traitement reconnu et qu'il s'agit d'un essai médicamenteux.

¹⁶⁰ A. Vanier et al., (2024), "Rapid access to innovative medicinal products while ensuring relevant health technology assessment. Position of the French National Authority for Health", *BMJ Evid Based Med*, 19;29(1):1-5.

¹⁶¹ P. Gelsinger, AE. Shamoo, (2008), "Eight years after Jesse's death, are human research subjects any safer?" *Hastings Cent Rep*; 38(2):25-7. DOI: 10.1353/hcr.2008.0022.

¹⁶² A. Lek et al., (2023), "Death after High-Dose rAAV9 Gene Therapy in a Patient with Duchenne's muscular dystrophy", *NEJM*, 389:1203-10. DOI:10.1056/NEJMoa2307798.

caution) il est clair qu'au-delà de l'aspect scientifique, les considérations éthiques sont un aspect majeur qui doit être pris en compte. Bien que l'autorisation ou non de tels essais se fondera sur l'appréciation scientifique par l'ANSM, les CPP doivent jouer pleinement leur rôle dans la décision d'autoriser ou non l'étude. La transparence de l'information doit être totale quant au fait que la méthode de l'étude n'est pas parfaite au plan scientifique, que les bénéfices sont incertains et les risques pas toujours bien définis.

b) Les très grands nombres et la recherche de résultats qui s'appliquent à la population générale : les études observationnelles

Les études observationnelles tentent d'utiliser l'observation des données courantes de la pratique quotidienne pour confirmer l'efficacité du ou des médicaments concernés. La possibilité d'obtenir facilement des données pertinentes grâce à l'utilisation des nouvelles technologies numériques et la capacité de traitement des mégadonnées ouvrent de nouveaux horizons à cette approche pragmatique. Les progrès récents des biostatistiques permettent de prendre en compte les risques de biais méthodologique liés à l'absence de la randomisation des malades effectuée dans une étude prospective contrôlée. L'approche « d'émulation » d'essai randomisé va en ce sens¹⁶³.

Outre le risque scientifique lié à la possibilité qu'un biais inconnu rende la comparaison invalide, ainsi que le risque d'une qualité incertaine ou inégale des données de base utilisées¹⁶⁴, l'aspect éthique ne doit pas être négligé. En effet, la sécurisation de la base de données doit être assurée afin qu'aucune fuite ou utilisation indue ne survienne. Il convient également de définir quelles informations seront données aux participants dont les données seront extraites de la base. Les CPP auront à se pencher sur des modalités nouvelles d'examen de ce type d'étude¹⁶⁵.

c) Des schémas plus complexes d'études randomisées

Entre les deux situations évoquées ci-dessus qui ont en commun d'abandonner le tirage au sort de l'étude prospective randomisée contrôlée, des modalités innovantes d'études randomisées ont été proposées et ont été utilisées avec succès notamment lors de la

¹⁶³ Emuler est un terme utilisé en informatique pour désigner un procédé d'imitation ou de simulation logicielle. Appliqué à la recherche clinique, cela indique que l'on va simuler ce que serait une étude randomisée.

¹⁶⁴ Récemment, deux articles sur la Covid publiés dans des revues prestigieuses ont été rétractés par la suite, du fait d'un fort doute sur la qualité voire l'existence même de la base de données sur laquelle ils prétendaient se fonder : MR. Mehra, SS. Desai, S. Kuy, TD Henry, AN Patel, (2020), "Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19", *NEJM*, 382(25):e102. doi: 10.1056/NEJMoa2007621. Retraction in: *NEJM*. 2020 Jun 4;; PMID: 32356626; PMCID: PMC720693 ; MR Mehra, SS Desai, F Ruschitzka, AN Patel, (2020), "Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis", *Lancet* 22:S0140-6736(20)31180-6. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31180-6. Retraction in: *Lancet*. 2020 Jun 5;;null. Erratum in: *Lancet*. 2020 May 30; Erratum in: *Lancet*. 2020 Jul 18;396(10245):e2-e3. PMID: 32450107; PMCID: PMC7255293.

¹⁶⁵ On pourra sur ce point se référer à l'avis commun du CCNE et du CNPEN (Comité national pilote d'éthique du numérique) : Avis commun du CCNE et du CNPEN (2023), « Plateformes de données de santé : enjeux d'éthique », Avis 143 du CCNE, Avis 5 du CNPEN, Février 2023, 73 p.

pandémie de Covid-19. Les décrire en détail dépasse l'objet de cet avis. Néanmoins on peut citer, entre autres exemples, les « basket trials » proposés pour des pathologies cancéreuses dans lesquelles on ne vise pas un cancer d'un organe particulier mais des cancers de différents organes ayant une anomalie moléculaire en commun que le médicament testé est censé améliorer ou corriger¹⁶⁶. On peut citer également les « platform trials » dans lesquels différents traitements sont testés de façon randomisée, simultanément ou successivement. Ce fut le cas au cours de la Covid-19¹⁶⁷. Les CPP auront à connaître de tels essais de façon croissante. La compréhension des objectifs et modalités de ce type d'études assez complexes nécessitera probablement des adaptations particulières des notes d'information et de consentement.

5. L'ACCES PRECOCE AUX INNOVATIONS THERAPEUTIQUES PROMETTEUSES

Avoir rapidement accès aux médicaments innovants est une demande forte des associations de patients. La loi de financement de la sécurité sociale pour 2021 a procédé à une refonte des procédures d'autorisation d'accès précoce et dérogatoires aux médicaments. Elles étaient fondées précédemment sur le principe des autorisations temporaires d'utilisation (ATU). Ont ainsi été créées les procédures d'accès précoce pré-AMM (avant l'évaluation pour autorisation de mise sur le marché), l'accès précoce post-AMM (immédiatement après l'AMM et avant l'inscription au remboursement), l'accès direct et l'accès compassionnel.

L'accès précoce, en particulier pré-AMM, met ainsi à la disposition des patients un médicament dont le rapport bénéfice-risque n'est pas encore scientifiquement démontré mais jugé innovant avec une forte présomption selon des critères précisément définis¹⁶⁸. Cette situation plonge le médecin prescripteur dans une zone floue puisqu'il va prescrire un médicament dont l'efficacité est incertaine : ce n'est plus tout à fait de la recherche clinique mais ce n'est pas encore du soin puisque le recueil des données d'efficacité et de sécurité servira à renforcer ou infirmer l'intérêt du médicament concerné. Dans ce cas, l'éthique médicale exige qu'une information claire, loyale et objective soit apportée à un malade qui est souvent en échec des autres traitements disponibles. L'accès à un tel médicament doit être mis en balance avec les alternatives, en particulier les soins d'accompagnement.

Malgré ce dispositif qui a permis depuis sa mise en œuvre à de nombreux patients atteints de cancers ou de maladies rares d'avoir accès à ces médicaments innovants, certains patients restent en impasse thérapeutique et réclament la possibilité d'avoir accès à des traitements en phase très précoce de développement hors essai thérapeutique.

¹⁶⁶ E. Lengliné, et al., (2021), "Basket clinical trial design for targeted therapies for cancer: a French National Authority for Health statement for health technology assessment", *Lancet Oncol*; 22(10): e430-e434.

¹⁶⁷ REMAP-CAP Investigators, (2021), "Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19". *NEJM*, Apr 22; 384(16):1491-1502. doi: 10.1056.

¹⁶⁸ Voir le lien : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-06/acces_precoces_-_doctrine.pdf

AVIS 145

Ces situations soulèvent de multiples problèmes éthiques : respect de l'autonomie de la personne consciente des limites de la connaissance sur les médicaments concernés et qui en accepte le risque, mission du thérapeute de ne pas abandonner son patient en situation de grande vulnérabilité mais également le problème de lui prescrire un traitement non évalué en dehors de toute recherche. Enfin, est-ce à la solidarité nationale de payer pour la prescription d'un produit non évalué ?¹⁶⁹

Pour répondre à ces situations le modèle « right to try » a été adopté par les États-Unis : il permet à certains malades d'avoir accès à des molécules en phase 1 de leur développement en dehors de toute approbation des autorités régulatrices, payées directement par le patient au laboratoire qui ne fait pas nécessairement preuve de la transparence nécessaire quant à ses effets. Ce modèle très discuté a été critiqué par de nombreux experts qui ont souligné les faux espoirs qu'il peut provoquer, l'affaiblissement de l'expertise scientifique de ces médicaments, l'injustice d'un accès aux seuls patients fortunés.

Un problème délicat est posé par la demande de certains patients ou de certaines associations de patients en situation d'impasse thérapeutique, notamment au cours de pathologies néoplasiques, d'intégrer un essai clinique évaluant un nouveau traitement. Il s'agit de la revendication d'un « droit à l'accès à la recherche » qui pose des problèmes spécifiques. En effet, ce désir aisément compréhensible peut néanmoins se heurter d'une part à des difficultés organisationnelles et surtout interférer avec le principe de justice distributive. Le nombre de patients pouvant être inclus dans un nouvel essai, dont on ne sait par définition pas quel en sera le résultat, est forcément limité. Les risques inhérents à la recherche et le bénéfice putatif qu'un individu peut en retirer doivent être bien pesés avant toute inclusion. Le volontariat peut certainement faciliter la rapidité avec laquelle un essai sera conduit. Néanmoins, fonder les inclusions sur l'intensité de la volonté du patient peut interférer avec la juste répartition des risques et des bénéfices.

6. LES ESSAIS SUR VOLONTAIRES SAINS

C'est un sujet sensible tant au plan scientifique qu'éthique. Sans l'existence et le dévouement de sujets volontaires sains, les immenses progrès issus de l'invention de nombreux nouveaux médicaments - des thérapies anti-VIH au sofosbuvir¹⁷⁰, pour ne citer qu'eux - n'auraient pu être réalisés. Il en est de même pour la vaste majorité des vaccins, dont notamment celui contre certaines souches du virus Ebola (testé sur les personnes contact, donc à haut risque de développer la maladie). Renoncer aux essais sur les volontaires sains provoquerait un coup d'arrêt dramatique pour la recherche du bien commun. Mais cette recherche repose sur la participation de personnes qui n'ont rien à ga-

¹⁶⁹ Voir notamment : Comité éthique et cancer, « Cliniques situées à l'étranger prenant en charge des personnes souffrant d'un cancer en impasse thérapeutique : enjeux éthiques », avis n° 41, 4 mars 2022.

¹⁷⁰ Médicament qui permet d'éradiquer le virus de l'hépatite C, virus qui peut provoquer des atteintes graves du foie allant de la cirrhose au cancer.

gner (à part une hypothétique protection lors d'essais vaccinaux menés en période épidémique) et peuvent même prendre des risques pour leur santé.

C'est pour cela qu'une attention particulière est portée, en France notamment, à leur protection. Leur participation est le résultat d'une démarche altruiste compte tenu du plafonnement de la compensation financière minimale accordée dans notre pays. Ce n'est pas le cas dans tous les pays, même à haut niveau scientifique, dans lesquels leurs besoins financiers leur font parfois accepter de participer à de tels essais. Les précautions scientifiques et l'examen éthique rigoureux qui préludent à la conduite d'une étude, au moins en France, réduisent les risques à l'extrême et font que les accidents sérieux sont exceptionnels. Néanmoins, deux exemples récents ont conduit à s'interroger sur les conditions dans lesquelles certains essais avaient été menés. Ce fut le cas de la tristement célèbre « affaire Biotrial » où l'essai d'un médicament aux propriétés supposément analgésiques et anti-inflammatoires (apportant donc, même s'il s'était avéré efficace, un bénéfice modéré) s'est compliqué au point que trois des six personnes participantes ont développé des symptômes neurologiques sévères dont une est décédée. Au Royaume-Uni, l'essai conduit par la firme TeGenero d'un anticorps destiné à traiter certaines maladies inflammatoires sévères ou néoplasiques a entraîné des effets secondaires dramatiques chez les six volontaires sains qui participaient à l'étude¹⁷¹.

Récemment, la pandémie de Covid-19 a fait ré-émerger la question de l'infection expérimentale de volontaires dans le but de tester l'efficacité d'un traitement curatif ou préventif. Ainsi fut-il proposé, par des auteurs anglo-saxons essentiellement, de procéder à des « challenges infectieux » avec le virus SARS-CoV-2 dans le but de tester l'efficacité de candidats vaccins. Cette proposition n'était pas dénuée de risques. En effet, on ne disposait pas de traitement pour la forme déclarée de la maladie. Les formes graves de celles-ci, bien que touchant volontiers des sujets atteints de pathologies sous-jacente, étaient également susceptibles de survenir chez des sujets jeunes et apparemment en bonne santé. De plus se posait la question de la validité externe d'un tel essai. Quelles conclusions pouvait-on tirer d'une étude sur des sujets jeunes et en bonne santé quant à la protection contre les formes graves des personnes âgées ou atteintes de comorbidités (diabète, obésité, hypertension) ? Cela a conduit à une prise de position ferme en défaveur de tels « challenges infectieux » de la part de personnalités scientifiques de renom issues du Comité Analyse Recherche et Expertise (CARE), du Conseil scientifique Covid-19 et du Comité Vaccin Covid-19. Se fondant notamment sur les arguments exposés plus haut, ils écrivaient : « De ce fait, le comité est défavorable au recours au challenge infec-

¹⁷¹ A. Kerbrat, J.C. Ferré, P. Fillatre, T Ronzière, S. Vannier, B. Carsin-Nicol, S. Lavoué, M. Vérin, J-Y. Gauvrit, Y. Le Tulzo, G. Edan, (2016), "Acute Neurologic Disorder from an Inhibitor of Fatty Acid Amide Hydrolase", *NEJM*, 3;375(18) :1717-1725. doi: 10.1056/NEJMoa1604221. PMID: 27806235. G. Suntharalingam, M.R. Perry, S. Ward, S.J. Brett, A. Castello-Cortes, M.D. Brunner, N. Panoskaltsis, "Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412", *NEJM*, 355(10):1018-28. doi: 10.1056/NEJMoa063842. PMID: 16908486.

tiens de volontaires sains comme étape de développement clinique des vaccins anti-SARS-CoV-2 »¹⁷².

On peut ajouter que les doutes, voire la franche opposition vaccinale, générés par la pandémie chez certains citoyens rendaient ce sujet particulièrement critique. Le moindre accident aurait pu avoir des conséquences dramatiques, non seulement pour le sujet, mais au niveau sociétal. Comme expliqué plus haut, on ne doit pas exciper de ces accidents et de ces débats des conclusions négatives quant à la recherche sur le volontaire sain dont on a vu l'importance majeure en termes de progrès médical et de santé publique. Par contre, reconnaître leur dévouement et apprécier leur engagement « entre altruisme et vulnérabilité », constitue une démarche à la fois respectueuse et prudente¹⁷³. La protection des volontaires sains nécessite une politique scientifique et éthique rigoureuse. C'est à cet effet que sous l'égide de l'Inserm a été créée en février 2022 une initiative internationale intitulée VoREthics (*volunteers in research and ethics*)¹⁷⁴. Ses objectifs principaux sont « de promouvoir les bonnes pratiques destinées à protéger les volontaires sains dans la recherche biomédicale et de considérer comment une approche dénommée 4R (pour Respect, Reduce, Refine and Replace) afin de guider les protocoles de recherche sur ces sujets sains »¹⁷⁵.

¹⁷²Comité scientifique Covid-19, « Vaccins contre le Sars-CoV-2, une stratégie de vaccination », Avis du 9 juillet 2020.

¹⁷³ I. Remy-Jouet, F. Eisinger, F. Hirsch, (2021), « Volontaires sains » dans la recherche clinique : un engagement entre altruisme et vulnérabilité », The Conversation (en ligne : <https://theconversation.com/volontaires-sains-dans-la-recherche-clinique-un-engagement-entre-altruisme-et-vulnerabilite-155508>).

¹⁷⁴ The VoREthics Initiative: Healthy Research Volunteers and Ethics, accessible au lien : <https://www.inserm.fr/en/ethics/volrethics/>

¹⁷⁵ F. Bompard et al., (2023), "The VoREthics initiative to protect the well-being of healthy volunteers in biomedical research", *Nature Medicine*, Vol. 29, 2393–2394, 2393.

CONCLUSION

En conclusion, ces situations illustrent l'importance d'un examen rigoureux par les comités d'éthique de la recherche, notamment les CPP, qui ne sauraient se contenter d'un entre-soi de scientifiques. Le maintien de la démocratie sanitaire est capital dans des sujets aussi délicats. Le rôle de ces comités est également de veiller à diminuer les risques de l'illusion thérapeutique, ce qui peut aller contre les espoirs excessifs de certains patients, parfois facilités par les investigateurs.

Vouloir accélérer les processus de recherche ne doit pas conduire à la précipitation, et les mots de Hans Jonas, cités plus haut, devraient rester à l'esprit lorsqu'on envisage d'améliorer l'efficacité du système. Améliorer le fonctionnement de la recherche, qu'elle soit industrielle ou académique, et celui des CPP est une intention qu'on ne peut que louer. On doit néanmoins garder à l'esprit que, comme pour toute activité humaine, cela inclut un bénéfice potentiel et un coût potentiel, humain en particulier. L'un et l'autre sont difficiles à chiffrer avec certitude *a priori*. La sagesse pratique – la *phronesis* aristotélicienne – devrait guider toute tentative de réforme en la matière.

DIX RECOMMANDATIONS

1. Conforter l'expertise éthique préalable des essais cliniques réalisée par les Comités de protection des personnes (CPP) :
 - établir en ce sens une liste nationale d'experts dans des domaines très spécialisés afin d'aider à l'examen de dossiers complexes ;
 - doter les CPP de moyens techniques et administratifs accrus là où cela est nécessaire et revaloriser les indemnités perçues par leurs membres et par les experts extérieurs.
2. Se préparer aux enjeux éthiques des nouvelles perspectives de la recherche médicale. Ces enjeux concernent notamment les essais sur un petit nombre de patients touchés par une pathologie rare de même signature moléculaire et, à l'inverse, les recherches à dominante statistique fondées sur des bases de données de grande ampleur (« big data »). Il convient d'informer les membres des CPP sur ces nouveaux cadres de la recherche et de les former aux nouvelles questions éthiques qu'ils soulèvent.
3. Préserver la contribution des CPP à la démocratie en santé grâce à la diversité de leurs membres et à leur répartition optimale sur le territoire. Cela implique d'examiner avec prudence l'hypothèse d'une réduction du nombre des CPP qui reporterait leurs tâches déjà lourdes sur un nombre restreint d'acteurs.
4. Donner à l'instance nationale de contrôle éthique créée par la loi, la Commission nationale des recherches impliquant la personne humaine (CNRIPH), les moyens de mieux assurer ses missions. Celles-ci devraient se concentrer sur la formation des membres des CPP, sur l'harmonisation des « jurisprudences » de ces comités afin de rendre leurs avis plus homogènes et sur l'information des participants aux recherches.
5. Améliorer l'efficacité des structures chargées d'accompagner les chercheurs dans la mise au point administrative, juridique et scientifique de leurs projets. Cela passe par le renforcement de la médicalisation de ces structures, en particulier les délégations à la recherche clinique et à l'innovation (DRCI) au sein des hôpitaux, afin d'assurer un meilleur équilibre entre les exigences de la recherche et les dispositifs destinés à protéger les acteurs de tout risque juridique.
6. Fidéliser par une meilleure reconnaissance, notamment financière, davantage d'attachés (ARC) et de techniciens (TEC) au sein des Unités de recherche clinique

(URC) et alléger ainsi le temps que les médecins consacrent actuellement à des tâches non médicales.

7. Aider au financement de ces unités de recherche en leur permettant de bénéficier, à travers l'enveloppe hospitalière des missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation (MERRI), d'une part plus substantielle des moyens financiers accordés par le ministère de la santé au vu des publications des résultats d'un essai dans une revue scientifique.
8. Organiser des campagnes publiques, via les médias et les réseaux sociaux, d'incitation des patients à participer à des essais de recherche clinique, à la manière dont elles se pratiquent pour d'autres priorités de santé publique (campagne de dons de sang, d'organes, campagnes de prévention, de dépistage, etc.).
9. Améliorer l'information des participants aux protocoles de recherche et le recueil de leur consentement éclairé en rédigeant systématiquement un résumé concis, clair et accessible de la notice d'information et de consentement. Ce résumé doit expliquer de manière intelligible les objectifs de la recherche proposée et mettre l'accent sur les risques potentiels les plus importants - même s'ils sont rares - auxquels il leur est demandé de consentir. Les responsables des essais doivent faciliter les liens entre les participants et les associations de patients agréées afin d'améliorer leur compréhension des enjeux de la recherche. A l'issue de la recherche, les participants ainsi que le CPP qui l'a autorisée doivent être informés de ses résultats, même s'ils sont négatifs.
10. Evaluer les effets des dispositions restrictives des règlements européens sur les recherches relatives aux médicaments et aux dispositifs médicaux (536/2014 et 2017/745) entrepris en situation d'urgence lorsque le consentement préalable n'est pas possible. S'il apparaît des conséquences éthiques contestables telles que priver les malades souffrant des mêmes problèmes d'une possibilité d'avancée de la science, il conviendrait de rouvrir la concertation sur ce point au niveau européen en tenant compte de la position des Etats à haut potentiel de recherche hors UE (Royaume-Uni notamment) qui ne sont pas assujettis à une telle contrainte.

ANNEXES

ANNEXE 1. MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL

a) Au titre du CCNE

Alain Claeys

Pierre Delmas-Goyon

Annabel Desgrées du Loû

Emmanuel Didier

Didier Dreyfuss (Rapporteur)

Jacques Duranteau

François Stasse (Rapporteur)

b) Au titre d'autres organismes

Michel Clanet, PU-PH émérite de neurologie, directeur de l'Espace de réflexion éthique Occitanie, désigné par la Conférence Nationale des Espaces de Réflexion Ethique Régionaux (CNERER), Vice-président de la Commission de Transparence de la Haute Autorité de Santé, ancien chef de pôle au CHU de Toulouse.

Christophe Demonfaucon, membre de l'association française des personnes souffrant de troubles obsessionnels compulsifs, désigné par France Assos Santé.

Avec l'appui organisationnel et rédactionnel de Lucie Guimier (rédactrice), de Héloïse Bertrand et Octavie Touffut (stagiaires, étudiantes à l'ENS-PSL) et de Alexandre Diez et Marie Thevenot (stagiaires, élèves-avocats).

ANNEXE 2. PERSONNES AUDITIONNEES PAR LE GROUPE DE TRAVAIL

Gilles Adda, Membre du Comité éthique et scientifique pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé (CESREES) ;

Lise Alter, Directrice générale de l'Agence de l'innovation en santé ;

Philippe Amiel, Sociologue et juriste spécialiste des questions de santé, président du collège de déontologie de l'Inserm ;

Djillali Annane, PU-PH, Chef du service Réanimation médicale adulte à l'Hôpital Raymond Poincaré (AP-HP), membre du Réseau international de recherche sur les pneumonies (dont Covid) REMAC-CAP ;

Lise Alter, Directrice de l'Agence de l'innovation en santé ;

Karim Asehnoune, PU-PH, Chef du service d'Anesthésie-réanimation du CHU de Nantes, Président du Comité national de coordination de la recherche (CNCR) ;

Solenn Bazin, Représentante de l'association AIDES au TRT-5 CHV (collectif interassociatif qui réunit des associations de lutte contre le VIH-Sida) ;

Pierre-Henri Bertoye, Président sortant de la Commission nationale des recherches impliquant la personne humaine ;

Jean-Yves Blay, PU-PH en cancérologie à l'Université Lyon I, Président d'Unicancer ;

Olivia Boyer, PU-PH, Néphrologue pédiatrique à l'Hôpital Necker (AP-HP) et chercheuse à l'Institut Imagine ;

Laurent Brochard, Professeur de soins intensifs, Directeur de la division interdépartementale de médecine des soins intensifs, Université de Toronto ;

Serge Bureau, Directeur d'hôpital, Responsable Promotion à la DRCI de l'AP-HP.

Alain Combes, PU-PH, chef de service de médecine intensive-réanimation à la Pitié-Salpêtrière (AP-HP) ;

Jacques Demotes-Mainard, Directeur-général de ECRIN (European clinical research infrastructure network) ;

Vincent Diebolt, Directeur de F-CRIN, subdivision française de l'European clinical research infrastructure network ;

Louis Dutheillet de Lamothe, Maître des requêtes au Conseil d'Etat, Secrétaire général de la Commission nationale de l'informatique et des libertés ;

Alain Fischer, PU-PH émérite à l'Université Paris Descartes, Président de l'Académie des sciences ;

Hugues Fischer, Représentant de l'association Act Up-Paris au TRT-5 CHV ;

Christian Funck-Brentano, PU-PH, Directeur du Centre d'investigation clinique AP-HP Sorbonne Université ; ancien chef du service de pharmacologie médicale à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière (AP-HP) ;

Ariane Galaup-Paci, Directrice Recherche clinique du Leem (syndicat « Les Entreprises du médicament ») ;

Aurélie Guérin, Directrice des faisabilités en recherches cliniques, Pfizer ;

Corinne Guérin, Praticien hospitalier du service de pharmacie clinique à l'hôpital Cochin (AP-HP) ;

François Hirsch, Directeur de recherche émérite à l'Inserm, Membre du Comité d'éthique de l'Inserm ;

Marc Humbert, PU-PH, Chef du service de pneumologie, Hôpital Bicêtre (AP-HP), Doyen de l'UFR médecine Paris-Saclay ;

Milan Lazarevic, Directeur d'hôpital, Directeur de la Recherche Clinique et de l'Innovation à l'AP-HP ;

Anne Le Louarn, Vice-présidente de la Commission nationale pour les recherches impliquant la personne humaine (CNRIPH), Directrice-Adjointe du Comité National de Coordination de la Recherche ;

François Lemaire, PU-PH émérite en réanimation médicale, ancien président de la Direction de la recherche clinique de l'AP-HP ;

Marianne L'Hénaff, Représentante de l'association Arcat au TRT-5 CHV ;

France Mentré, PU-PH, cheffe du Service d'Epidémiologie, biostatistique et recherche clinique à l'Hôpital Bichat – Claude-Bernard (AP-HP) ;

Mathieu Molimard, PU-PH, Chef du service de pharmacologie médicale au CHU de Bordeaux ;

Nathan Peiffer-Smadja, MCU-PH, infectiologue à l'hôpital Bichat (AP-HP) ;

David Pérol, Médecin, Directeur Recherche Clinique Innovation au Centre Léon Bérard (Lyon), Président de la CNRIPH ;

Laurent Poiroux, Infirmier, Coordonnateur du réseau Recherches et Innovations Paramédicales au CHU d'Angers ;

Emmanuelle Prada Bordenave, Conseillère d'Etat, présidente du Conseil d'administration de la fondation de l'IHU de Marseille, ancienne directrice générale de l'Agence de la biomédecine (ABM) ;

Virginie Rage-Andrieu, Présidente de la Conférence nationale des comités de protection des personnes (CNCPP) ;

Christelle Ratignier-Carbonneil, Directrice générale de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ;

Philippe Ravaud, PU-PH en épidémiologie à l'Université Paris Descartes et à la Mailman School of Public Health (Columbia University, New York) ;

Christophe Rouquette, coordonnateur des activités au TRT-5 CHV ;

Didier Samuel, PU-PH d'hépatologie à l'Université Paris-Sud, Président-directeur général de l'Inserm ;

Camille Schurtz, Responsable « accélération des process réglementaires et de l'accès au marché », Agence de l'Innovation en Santé ;

David Simhon, vice-président sortant de la Commission nationale des recherches impliquant la personne humaine ;

Yazdan Yazdanpanah, PU-PH, Chef du service des maladies infectieuses de l'hôpital Bichat (AP-HP), directeur de l'ANRS-Maladies infectieuses émergentes.

En outre, les rapporteurs ont eu des échanges avec différentes personnalités ayant permis de préciser ou d'approfondir plusieurs points du présent avis. Qu'elles soient vivement remerciées de leurs contributions.

ANNEXE 3. SAISINE DU CCNE PAR LA MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE ET LE MINISTRE DE LA SANTE ET DE LA PREVENTION



Les Ministres

Paris, le **31** JUIL. 2023

La Ministre de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche

Le Ministre de la Santé et de la Prévention

à

Monsieur Jean-François DELFRAISSY

Président

Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé (CCNE)

Monsieur le Président,

Les comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPRB), prédécesseurs des actuels comités de protection des personnes (CCP), ont été créés par la loi du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. Leur création avait été appelée dès 1984 par le comité dont vous êtes aujourd'hui le président.

En 2003, le CCNE a de nouveau été saisi du sujet, par la Direction générale de la santé, afin de donner son avis sur la transposition en droit français de la directive européenne relative aux essais cliniques de médicaments¹.

Au fil du temps, la recherche clinique et translationnelle s'est développée en France, dans un respect profond des droits des patients, assuré notamment par les comités de protection des personnes (CPP). Mais des niveaux supplémentaires d'examen préalable des projets ont été ajoutés progressivement entraînant des délais accrus de mise en place des essais de recherche clinique. La France est ainsi, parmi les grandes démocraties européennes, le pays où le temps nécessaire au lancement d'une étude ou d'un essai serait le plus long, sans que cela ne soit, bien entendu, lié exclusivement aux CPP. Cela accroît le temps nécessaire pour accéder à certaines molécules dans le cadre d'essais cliniques. Les patients inclus dans ces essais sont de ce fait beaucoup plus nombreux en Allemagne, au Royaume-Uni et aux Pays-Bas, par exemple, qu'en France.

Depuis plusieurs années, les textes encadrant la propriété industrielle et la propriété intellectuelle ont également alourdi les négociations contractuelles entre les acteurs de la recherche clinique et les structures de valorisation et donc les délais.

¹ CCNE. Avis n° 79 du 18 septembre 2003 : Avis sur la transposition en droit français de la directive européenne relative aux essais cliniques de médicaments : un nouveau cadre éthique pour la recherche sur l'homme. La directive 2001/20/CE a depuis lors été abrogée au bénéfice du règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014.

Des travaux d'anticipation réalisés par l'Agence de l'Innovation en Santé (AIS) montrent une arrivée massive à venir de produits de santé innovants, notamment médicaments de thérapies innovantes, en essais cliniques, dans des indications plus larges que les maladies rares.

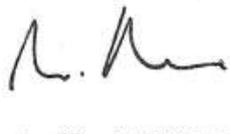
Pour attirer leur développement en France, et donc permettre aux patients français de bénéficier rapidement de ces innovations, nous envisageons certaines modifications à apporter au cadre législatif et réglementaire français de la recherche impliquant la personne humaine, dans l'objectif de simplifier certaines dispositions qui se sont progressivement accumulées, tout en conservant bien sûr un haut niveau de protection des personnes. Les CPP qui fonctionnent avec des membres bénévoles, qui ont pour certains une activité professionnelle en parallèle, ont également exprimé leurs difficultés à appliquer une réglementation complexe et leur attente de modifications profondes de l'organisation de l'évaluation éthique et de leur mode de fonctionnement.

Une mission coordonnée par nos deux ministères vient en outre d'être lancée pour proposer un plan d'actions concernant la recherche biomédicale, permettant notamment de simplifier l'encadrement de la recherche clinique en France.

Dans ce contexte, nous souhaitons connaître l'avis du CCNE sur l'organisation de l'évaluation éthique sous tous ces aspects des recherches impliquant la personne humaine en France. A cette fin, il sera nécessaire que le CCNE soit en contact rapproché avec la mission chargée du plan d'actions, selon des modalités à mettre en place.

Nous souhaiterions disposer de votre avis dans le premier trimestre 2024.

Nous vous prions d'agréer, Monsieur le Président, l'expression de notre considération distinguée.

Amitiés,

Aurélien ROUSSEAU

Amichés

Sylvie RETAILLEAU

ANNEXE 4. LISTE DES SIGLES ET ACRONYMES

AMM : Autorisation de mise sur le marché
ANRS-MIE : Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales – Maladies infectieuses émergentes
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARC : Attaché de Recherche Clinique
ARS : Agence régionale de santé
ATU : Autorisation temporaire d'utilisation
CCPPRB : Comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale
CESREES : Comité éthique et scientifique pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé
CHU : Centre hospitalo-universitaire
CIC : Centre d'investigation clinique
CNCPP : Coordination Nationale des Comités de Protection des Personnes
CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés
CNRIPH : Commission nationale des recherches impliquant la personne humaine
CPP : Comité de Protection des Personnes
DRCI : Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation
IGAS : Inspection générale des affaires sociales
INCa : Institut national du cancer
INRAE : Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement
INSERM : Institut national de la santé et de la recherche médicale
IRB : Institutional Review Board
LEEM : Les Entreprises du médicament
MERRI : Missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation
OCDE : Organisation de coopération et de développement économiques
PHRC : Programme hospitalier de recherche clinique
PU-PH : Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
RGPD : Règlement Général sur la Protection des Données
RIPH : Recherches impliquant la personne humaine
TEC : Technicien d'Etude Clinique
URC : Unité de Recherche Clinique



AVIS 145



COMITÉ CONSULTATIF NATIONAL D'ÉTHIQUE
POUR LES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ