

L'ÉVOLUTION LÉGISLATIVE ET RÉGLEMENTAIRE DE LA RECHERCHE BIOMÉDICALE OU LA PROMOTION DE L'INNOVATION DANS UN CADRE PROTECTEUR ET TRANSPARENT

À l'occasion de la transposition de la directive européenne n° 2001/20/CE du 4 avril 2001 en droit interne, la loi dite Huriet-Sérusclat n° 88-1138 du 20 décembre 1988 a été profondément modifiée par le législateur. Ainsi, la loi n° 2004-2008 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique et le décret n° 2006-477 du 26 avril 2006 relatifs aux recherches biomédicales ont permis d'une part, de remédier aux nombreuses critiques, imperfections, difficultés de qualification et d'interprétation en la matière, et d'autre part, de s'adapter aux évolutions scientifiques. Bien que ce nouveau dispositif soit entré en vigueur depuis la fin juin 2007, l'objectif poursuivi ici vise à dresser un bref aperçu des dispositions réglementant la recherche biomédicale, et à mettre en évidence les changements essentiels, tout en resituant la problématique dans le cadre de la loi n° 2007-248 du 26 février 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament.

Les développements qui suivent, délibérément non exhaustifs, visent plus particulièrement à identifier deux évolutions notables du cadre législatif et réglementaire de la recherche biomédicale française, à savoir : l'élargissement de son champ d'application et le renforcement de la protection des personnes qui se prêtent à ce type de recherches.

I. L'élargissement du champ d'application de la recherche biomédicale

Si la loi n° 2004-2008 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique a pour objet essentiel de réformer le système de santé, ce texte modifie tout particulièrement le dispositif d'encadrement des essais cliniques instauré par la loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988, dite loi Huriet-Sérusclat.

Ainsi, l'Article L. 1121-1 du Code de la santé publique ne se réfère plus aux seuls « essais » ou « expérimentations » mais vise désormais toute « recherche » dès lors « qu'elle est organisée et pratiquée sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques et/ou médicales ».

À la différence de la directive n° 2001/20/CE qui ne vise que les recherches interventionnelles sur les médicaments, la loi française adopte une position plus extensive du champ d'application des essais cliniques sur l'homme en y intégrant non seulement les médicaments (dont la notion a par ailleurs été actualisée suite à l'entrée en vigueur de la loi n° 2007-248 du 26 février 2007 pour prendre en compte les évolutions scientifiques) mais également les dispositifs médicaux, ainsi que plus généralement, les produits de santé, et en employant dorénavant le terme plus général de « recherche biomédicale » défini comme « l'ensemble des recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales » (C. santé publ., art. L. 1121-1, préc.).

Le décret n° 2006-477 du 26 avril 2006 a par la suite précisé la notion de recherche biomédicale portant sur les médicaments et sur les dispositifs médicaux, en insérant notamment un article R. 1121-1 dans le Code de la santé publique.

Ce nouvel article précise ainsi qu'une « recherche biomédicale portant sur un médicament » désigne « tout essai clinique d'un ou plusieurs médicaments visant à déterminer ou à confirmer leurs effets cliniques, pharmacologiques et les autres effets pharmacodynamiques ou à mettre en évidence tout effet indésirable, ou à en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination, dans le but de s'assurer de leur innocuité ou de leur efficacité ».

À cet égard, il convient de noter que la loi n° 2007-248 du 26 février 2007 précitée a quant à elle modifié l'article L. 5111-1 du Code de la santé publique en actualisant la définition du médicament et en y assimilant les produits dits « frontières » (1). La notion de « substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée » a ainsi substitué celle antérieure, plus restrictive, de « produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal ». Ces substances ou compositions doivent désormais avoir pour finalité d'établir un diagnostic médical, mais aussi de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions « physiologiques » (et non plus organiques) sur lesquelles le médicament doit exercer une « action pharmacologique, immunologique ou métabolique ». Cette nouvelle rédaction inclut ainsi dans la qualification de médicaments des produits issus de la thérapie génique et cellulaire ainsi que des produits radio pharmaceutiques ou certains médicaments à usage local. Les recherches biomédicales portant sur les cellules souches embryonnaires, pour ne citer que cet exemple, sont ainsi désormais rendues possibles.

Le nouvel article R. 1121-1 du Code de la santé publique précise également le régime applicable aux « recherches biomédicales portant sur les dispositifs médicaux » définies comme « tout essai clinique ou investigation clinique d'un ou plusieurs dispositifs médicaux visant à déterminer ou à confirmer leurs performances ou à mettre en évidence leurs effets indésirables et à évaluer si ceux-ci constituent des risques au regard des performances assignées au dispositif ».

L'article R. 1121-1 du Code de la santé publique précise enfin que les autres catégories de recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques

(1) Nouvel alinéa de l'article L. 5111-1 aux termes duquel, « Lorsque, eu égard à l'ensemble de ses caractéristiques, un produit est susceptible de répondre à la fois à la définition du médicament prévue au premier alinéa et à celle d'autres catégories de produits régies par le droit communautaire ou national, il est, en cas de doute, considéré comme un médicament ».

ou médicales font l'objet, en tant que de besoin, d'une définition par arrêté du ministre chargé de la Santé, pris sur proposition du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) pour les produits relevant de sa compétence.

A. La responsabilité sans faute du promoteur de la recherche biomédicale

La loi n° 2004-2008 du 9 août 2004 précitée a sensiblement modifié le régime de responsabilité du promoteur. Afin de s'exonérer de sa responsabilité, ce dernier doit en effet désormais prouver l'absence de faute, tant de sa part que de celle d'un intervenant. En outre, il ne pourra invoquer ni le fait d'un tiers, ni le retrait volontaire de la personne se prêtant à la recherche biomédicale (2).

Dès lors, le promoteur doit souscrire un contrat d'assurance obligatoire pour couvrir les conséquences pécuniaires de sa responsabilité civile et celle de tout intervenant (indépendamment de la nature des liens qui existent entre le promoteur et ces intervenants) au titre des sinistres trouvant leur cause génératrice dans une recherche biomédicale (3). L'article R. 1121-7 du Code de la santé publique précise que les contrats ne peuvent stipuler des garanties d'un montant inférieur à un million d'euros par victime, six millions par protocole de recherche et dix millions pour l'ensemble des réclamations présentées pendant une année d'assurance au titre de plusieurs protocoles de recherche.

Les commissions régionales de conciliation et d'indemnisation, instituées par la loi du 4 mars 2002 (4) sont compétentes pour connaître des litiges relatifs aux recherches biomédicales. Ainsi, dans le cas où le promoteur parvient à prouver l'absence de faute, la victime peut bénéficier d'une indemnisation (dont l'obtention n'est pas subordonnée au caractère de gravité exigé dans le cadre du soin) versée par l'Office national d'indemnisation des accidents médicaux, des affections iatrogènes et des infections nosocomiales (ou ONIAM), au titre de la solidarité nationale (5).

(2) C. santé publ., art. L. 1121-10.

(3) C. santé publ., art. L. 1121-10 et R. 1121-5.

(4) Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé.

(5) C. santé publ., art. L. 1142-3.

(6) S'agissant du régime simplifié, la loi impose au promoteur de déposer une demande d'avis auprès d'un comité de protection des personnes qui doit être favorable pour que la recherche biomédicale puisse être mise en œuvre. En outre, l'obligation d'information doit être respectée, le protocole de recherche devant en effet préciser les modalités d'information des personnes concernées. Mais, cette obligation d'information est allégée dans la mesure où le consentement de la personne qui se prête à la recherche ne semble pas devoir être recherché, l'article 3 de l'arrêté du 9 mars 2007 précisant simplement que les personnes participant à la recherche « disposent d'une faculté d'opposition à leur participation à la recherche ». De plus, bien que visant à évaluer des soins, la présence d'un médecin n'est pas obligatoire : la direction ou la surveillance de la recherche peut, en effet, être assurée par une personne qualifiée. Enfin, la combinaison des dispositions législatives et réglementaires dispense le promoteur d'avoir à obtenir une autorisation de l'Afssaps.

(7) Il convient de noter que le décret n° 2006-477 énumère une série de recherches qui ne relèvent pas de la catégorie des soins courants et sont donc soumises aux dispositions réglementant la recherche biomédicale. Il s'agit :

- des recherches qui portent sur des techniques ou des stratégies innovantes ou considérées comme obsolètes ;
- des recherches qui portent sur l'évaluation d'une combinaison innovante d'actes ou de produits même si chacun de ceux-ci pris isolément est d'utilisation courante ;
- des recherches portant sur des comparaisons de stratégies médicales lorsque l'une de ces stratégies peut en l'état des connaissances être considérée comme supérieure à l'autre en terme de sécurité et d'efficacité.

(8) Arrêté du 9 mars 2007 fixant la composition du dossier de demande d'avis au comité de protection des personnes pour les recherches visant à évaluer les soins courants mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du Code de la santé publique, JO n° 69 du 22 mars 2007.

B. L'exclusion de certaines recherches des dispositions générales réglementant les recherches biomédicales

Aux termes de l'article L. 1121-1, alinéas 1 et 2 du Code de la santé publique, si les recherches dites « non interventionnelles » sont exclues du champ d'application de la loi de 2004, les recherches sur « soins courants » sont elles soumises à un régime dit « simplifié ».

Ainsi, les dispositions concernant les recherches biomédicales ne s'appliquent pas aux recherches dans lesquelles « tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance ».

Le décret n° 2006-477 du 26 avril 2006 précise que ces recherches sont celles pour lesquelles « la stratégie médicale destinée aux personnes qui se prêtent à la recherche n'est pas fixée à l'avance par un protocole et relève de la pratique courante ». L'article R. 1121-2 du Code de la santé publique poursuit en précisant que ces recherches sont entendues comme « toute recherche dans le cadre de laquelle le ou les produits sont prescrits ou utilisés de manière habituelle ».

Les recherches dites sur « soins courants » visent quant à elles, les recherches pour lesquelles « les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle mais des modalités particulières de surveillance sont prévues par un protocole ». Un régime simplifié (6) est mis en œuvre pour ces recherches définies plus précisément par l'article R. 1121-3 du Code de la santé publique, issu du décret n° 2006-477 du 26 avril 2006, comme « toute recherche dont l'objectif est d'évaluer des actes, combinaisons d'actes ou stratégies médicales de prévention, de diagnostic ou de traitement qui sont de pratique courante, c'est-à-dire faisant l'objet d'un consensus professionnel, dans le respect de leurs indications » (7). Complétant ce dispositif, un arrêté du 9 mars 2007 émanant du ministère de la Santé et des Solidarités (8) fixe « la composition du dossier de demande d'avis au comité de protection des personnes pour les recherches visant à évaluer les soins courants mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du Code de la santé publique ».

II. Renforcement de la protection contre les risques et de la transparence liées aux recherches biomédicales

A. La balance bénéfice-risques

Afin de remédier aux nombreuses critiques et difficultés d'interprétation et de qualification mais aussi de se conformer à la directive européenne n° 2001/20/CE du 4 avril 2001 et à la déclaration d'Helsinki, la distinction entre recherche avec et sans bénéfice individuel direct a été abandonnée au profit de la balance bénéfice-risques.

Pour chaque projet de recherche biomédicale, les risques et les inconvénients prévisibles sont ainsi désormais évalués au regard du bénéfice attendu pour la personne se prêtant à la recherche biomédicale ou pour la santé publique. Cette évaluation a lieu au cas par cas, protocole de recherche par protocole de recherche, sous le contrôle des comités de protection des personnes (CPP). L'article L. 1121-2 du Code de la santé publique précise que dans tous les cas, le risque prévisible encouru par les personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale ne doit pas être hors de proportion avec le bénéfice escompté pour ces personnes ou l'intérêt de cette recherche biomédicale, et plus encore que « l'intérêt des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale prime toujours les seuls intérêts de la science et de la société ».

Cette nouvelle approche a plus particulièrement impacté les conditions de participation des personnes dites « vulnérables » aux recherches biomédicales, avec notamment l'instauration d'un régime unifié et très protecteur. Les articles L. 1121-5 à L. 1121-9 du Code de la santé publique distinguent ainsi les différentes catégories de personnes vulnérables et précisent pour chacune d'entre elles les conditions particulières de participation à une recherche biomédicale, selon qu'il s'agit de femmes enceintes, parturientes ou mères qui allaitent, de personnes privées de liberté par une décision judiciaire ou administrative, de mineurs, ou encore de personnes majeures faisant l'objet d'une mesure de protection légale ou hors d'état d'exprimer leur consentement.

Il convient par ailleurs de noter qu'en vertu de l'article L. 5121-12, amendé par la loi n° 2007-248 du 26 février 2007, le patient bénéficiaire d'une ATU nominative (9) ne pourra pas participer à une recherche biomédicale.

(9) Il existe deux types d'ATU : alors qu'une ATU nominative est délivrée pour un seul malade nommément désigné à la demande et sous la responsabilité d'un médecin prescripteur, une ATU de cohorte concerne un groupe ou sous groupe de patients, traités et surveillés suivant des critères parfaitement définis dans un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations. Une ATU de cohorte est délivrée à la demande du titulaire des droits d'exploitation qui s'engage à déposer une demande d'AMM dans un délai fixé.

(10) Antérieurement au 1^{er} juin 2009, l'Afssaps était désignée comme « autorité compétente » pour les produits à finalité sanitaire ou cosmétique tels que définis à l'article L. 5311-1 du Code de la santé publique, le ministre chargé de la Santé (Direction générale de la santé) représentant quant à lui l'« autorité compétente » pour les autres recherches [portant notamment sur la génétique, la physiologie, la physiopathologie, ou les sciences du comportement].

B. L'information et le recueil du consentement des personnes se prêtant à une recherche biomédicale

Une distinction est dorénavant opérée entre les dispositions relatives à l'information devant être donnée aux personnes se prêtant à une recherche biomédicale et celles relatives au recueil de leur consentement.

L'article L. 1122-1 du Code de la santé publique apporte certaines précisions quant au contenu de l'information devant être délivrée aux personnes préalablement à la mise en œuvre de la recherche biomédicale. Cette information doit notamment être résumée au sein d'un document écrit. Cependant, la principale innovation, reprise au titre de l'article précité, réside dans le droit accordé à toute personne s'étant prêtée à une recherche biomédicale d'être informée des résultats globaux de cette dernière.

L'article L. 1122-2 du Code de la santé publique énumère en outre, pour chacune des catégories de personnes dites vulnérables, les modalités de recueil du consentement. Ainsi, obligation est faite de recourir au juge des tutelles, ou au conseil de famille le cas échéant, lorsque la recherche biomédicale concerne un mineur, un majeur sous tutelle ou hors d'état d'exprimer sa volonté et que le CPP compétent estime que la recherche comporte « un risque sérieux d'atteinte à la vie privée ou à l'intégrité du corps humain ».

C. Un renforcement des compétences et de l'intervention des autorités sanitaires compétentes

Certaines dispositions du nouvel encadrement législatif et réglementaire applicable aux recherches biomédicales traduisent la volonté d'accorder un rôle accru aux autorités responsables de la sécurité et protection des personnes. D'autres, permettent d'instaurer un suivi plus important du déroulement même de la recherche biomédicale dans un souci toujours plus important de vigilance et de transparence.

La mise en œuvre d'une recherche biomédicale est notamment désormais soumise en vertu de l'article L. 1123-8 du Code de la santé publique à la délivrance d'une autorisation (et non plus d'une déclaration) de l'autorité compétente, c'est-à-dire de l'Afssaps (10).

Le contenu de la demande destinée à l'Afssaps, la procédure à suivre et ses conséquences sont fixés par le décret n° 2006-477 du 26 avril 2006 et, de manière plus détaillée, par plusieurs arrêtés du

ministre chargé de la Santé (11). L'Afssaps dispose ainsi d'un délai de soixante jours à compter de la réception du dossier complet pour se prononcer. Le silence gardé par celle-ci au terme de ce délai vaut autorisation, sauf pour les recherches soumises à un régime d'autorisation expresse, limitativement énumérées par le décret (12). L'Afssaps peut requérir du promoteur à tout moment des informations complémentaires ou lui notifier des objections motivées à la mise en œuvre de la recherche. Dans ce cas, elle fixe un délai au promoteur pour lui adresser son projet modifié ou les informations complémentaires demandées. Toutefois, contrairement à la procédure applicable devant les CPP (v. *infra*), cette demande n'interrompt pas le délai imparti à l'Afssaps pour se prononcer. Dans ce cas, elle en informe le CPP concerné. Le promoteur qui ne produit pas les éléments dans le délai imparti est réputé avoir renoncé à sa demande.

À cet égard, il convient de souligner la modification du rôle des CPP (13). En effet, ces comités ne rendent plus des avis consultatifs mais obligatoires : pour la mise en œuvre de la recherche biomédicale, le promoteur doit ainsi obtenir un avis favorable du CPP compétent (14), contrairement au régime antérieur qui lui permettait d'entreprendre dans un délai de deux mois la recherche, même si le comité de protection avait émis un avis défavorable. Plus précisément, les articles R. 1123-20 à 28 du Code de la santé publique fixent le contenu du dossier sur lequel se prononce le CPP compétent, ainsi que le contenu de l'avis et la procédure à suivre.

Le CPP compétent dispose d'un délai de trente cinq jours pour se prononcer à compter de la réception d'un dossier complet (15). Période qui peut être portée à soixante jours si le CPP estime avoir besoin d'informations complémentaires de la part du promoteur pour se prononcer sur la demande qui lui est présentée, ou s'il estime que le promoteur doit modifier son projet de recherche (16). L'avis rendu par le CPP compétent doit être motivé, et les avis défavorables sont diffusés pour information aux autres CPP. Le pro-

moteur dispose toutefois d'un recours en cas d'avis défavorable : il peut, dans les quinze jours suivant la notification de l'avis, demander au ministre chargé de la Santé de soumettre le projet de recherche, pour un second examen, à un autre CPP (17). Une telle demande ne peut être formulée qu'une seule fois pour un même projet de recherche.

Si le CPP commet une faute dans l'exercice de sa mission, la responsabilité de l'État peut être engagée, sur le fondement de l'article L. 1123-7, alinéa 5 du Code de la santé publique. Enfin, si dans le délai d'un an suivant l'avis du CPP, la recherche n'a toujours pas débuté, cet avis devient caduc.

Par ailleurs, afin d'assurer la sécurité des personnes, les recherches biomédicales ne peuvent être réalisées que dans un lieu disposant des moyens humains, matériels et techniques adaptés à la recherche et compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes qui s'y prêtent. L'article L. 1121-13 du Code de la santé publique précise que ce lieu doit « être autorisé, à cet effet, pour une durée déterminée, lorsqu'il s'agit de recherches réalisées en dehors des lieux de soins, ainsi que dans des services hospitaliers et dans tout autre lieu d'exercice des professionnels de santé lorsque ces recherches nécessitent des actes autres que ceux qu'ils pratiquent usuellement dans le cadre de leur activité ou lorsque ces recherches sont réalisées sur des personnes présentant une condition clinique distincte de celle pour laquelle le service a compétence. Cette autorisation est accordée par le représentant de l'État dans la région ou par le ministre de la Défense, si le lieu relève de son autorité » (18).

Par ailleurs, et dans le prolongement de ce qui précède, il convient de souligner que les notions d'événement indésirable, d'effet indésirable, d'effet indésirable grave et inattendu (EIGI) ainsi que les

[11] Arrêté du 15 septembre 2006 modifiant l'arrêté du 24 mai 2006 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation à l'Afssaps du dossier de demande d'autorisation de recherche biomédicales portant sur un médicament à usage humain ; arrêté du 24 mai 2006 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation à l'Afssaps du dossier de demande d'autorisation de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain, JO n° 124 du 30 mai 2006, p. 8042, texte n°42 ; arrêté du 13 novembre 2006 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation à l'Afssaps du dossier de demande d'autorisation de recherche biomédicale portant sur un tissu ou un organe d'origine humaine ou animale.

[12] C'est le cas des recherches portant sur les produits génétiquement modifiés ou comportant tout ou partie des organismes génétiquement modifiés mentionnés à l'article L. 5311-1 du Code de la santé publique ; ainsi que des recherches mentionnées à l'article L. 1125-1, alinéa 2 et R. 1125-7 du Code de la santé publique.

[13] Le décret du 26 avril 2006 n° 2006-477 fixe les conditions d'agrément, la composition et le fonctionnement des CPP. Comme sous l'empire de l'ancienne réglementation, les CPP font l'objet d'un agrément délivré par le ministre chargé de la Santé, sur demande du préfet de la région concernée et après avis de celui-ci. L'agrément est délivré pour une durée de six ans. Il détermine la compétence territoriale du comité (art. R. 1123-1). La demande de renouvellement de l'agrément est soumise aux mêmes conditions que la demande initiale. En outre, le ministre chargé de la Santé peut modifier la compétence territoriale d'un CPP avant l'expiration de l'agrément ou procéder au retrait de celui-ci après avis du préfet de région. La circulaire DGS/SDC n° 2006-259 du 15 juin 2006 précise les conditions de mise en place des CPP, leur répartition géographique, leurs compétences territoriales, ainsi que leurs modalités de constitution.

[14] C. santé publ., art. L. 1121-4.

[15] Arrêté du 4 septembre 2006 modifiant l'arrêté du 24 mai 2006 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation du dossier de demande d'avis au comité de protection des personnes sur un projet de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain.

[16] Dans ces deux hypothèses, le délai imparti au comité pour se prononcer est suspendu, et recommencera à courir à compter de la réception des informations complémentaires ou du nouveau projet de recherche.

[17] C. santé publ., art. R. 1123-27.

[18] L'article L. 1121-13 précise encore que cette autorisation, « à l'exception de celle donnée à des lieux situés dans un établissement mentionné à l'article L. 5126-1, inclut, le cas échéant, la réalisation par un pharmacien des opérations d'approvisionnement, de conditionnement et d'étiquetage des médicaments expérimentaux, ainsi que les opérations de stockage correspondantes, nécessaires aux recherches biomédicales menées dans ce lieu. Ces opérations sont réalisées en conformité avec les bonnes pratiques mentionnées à l'article L. 5121-5 ».

modalités de mise en œuvre de la procédure applicable à ces événements ont été redéfinies aux titre des articles R. 1123-39 à 55 du Code de la santé publique (19).

Les EIGI pour chaque type de recherche sont ainsi notifiés par l'investigateur au promoteur et du promoteur à l'Afssaps et au CPP compétent. Ce dernier devant alors s'assurer que les personnes participant à la recherche biomédicale ont été informées des effets indésirables et qu'elles confirment leur consentement (20).

Lorsqu'un fait nouveau intéressant la recherche ou le produit faisant l'objet de la recherche est susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes qui s'y prêtent, le promoteur et l'investigateur doivent prendre toutes les mesures urgentes de sécurité appropriées consistant soit en l'arrêt ou en une modification substantielle de la recherche. Le promoteur informe sans délai l'Afssaps et le CPP de ces faits nouveaux et, le cas échéant, des mesures prises.

L'article R. 123-47 du Code de la santé publique, créé par le décret n° 2006-477 du 26 avril 2006, précise que pour les recherches biomédicales portant sur le médicament et sur les préparations de thérapie cellulaire, le promoteur doit déclarer à l'Afssaps les suspicions d'effets indésirables graves inattendus survenues en France et en dehors du territoire national et au CPP concerné celles survenues en France au cours de la recherche dans les délais suivants :

— dans le cas d'effet indésirable grave inattendu ayant entraîné la mort ou mis la vie en danger, sans délai et au plus tard dans un délai de sept jours à compter du jour où le promoteur en a eu connaissance ;

— dans le cas des autres effets indésirables graves inattendus, au plus tard dans un délai de quinze jours à compter du jour où le promoteur en a eu connaissance.

Outre les déclarations immédiates, le promoteur doit établir une fois par an pendant toute la durée de la recherche biomédicale ou sur demande de l'autorité compétente un rapport de sécurité relatif à la recherche concernée. Ce rapport est transmis au CPP et à l'Afssaps. Le contenu de ce rapport est fixé par différents arrêtés suivant le type de recherche ou de produit concerné. L'objectif de ce rapport vise à faire une analyse globale de toute information de sécurité disponible concernant l'essai ou le médicament expérimental pendant la période considérée. Ce rapport comprend notamment la liste de tous les effets indésirables graves (21).

L'Afssaps peut à tout moment demander que des modifications soient

apportées aux modalités de réalisation de la recherche biomédicale, ainsi que la suspension ou l'interdiction d'une recherche, à l'issue d'une procédure contradictoire avec le promoteur.

Enfin, des obligations spécifiques sont attachées à la fin de la recherche biomédicale : outre l'obligation de déclarer à l'autorité compétente la fin de la recherche biomédicale, le promoteur établit et met à la disposition de celle-ci dans le délai d'un an, un rapport final de la recherche, ainsi qu'un résumé de ce rapport final (22).

La loi du 26 février 2007 a également contribué au renforcement des pouvoirs de contrôle de l'Afssaps. Ainsi, l'article 29 de cette loi, modifiant l'article L. 5311-2 du Code de la santé publique, permet à l'Afssaps de demander directement aux fabricants la transmission d'échantillons des produits et objets mentionnés à l'article L. 5311-1 à titre gratuit, alors qu'antérieurement ses inspecteurs ne pouvaient que les prélever lors d'inspections.

D. Un renforcement de la transparence des recherches biomédicales

Afin de couper court à toute interprétation tronquée, ou abus de langage pouvant semer la confusion, le législateur a tenu à préciser si besoin était, le caractère indemnitaire des sommes (forfaits journaliers notamment) versées par les promoteurs aux personnes se prêtant à des recherches biomédicales (23). Une recherche biomédicale ne doit donner lieu en effet à « aucune contrepartie financière directe ou indirecte pour les personnes qui s'y prêtent, hormis le remboursement des frais exposés et, le cas échéant, l'indemnité en compensation des contraintes subies versée par le promoteur. Le montant total des indemnités qu'une personne peut percevoir au cours d'une même année est limité à un maximum fixé par le ministre chargé de la Santé » (24). À noter en outre que le versement d'une telle indemnité est interdit dans le cas de recherches biomédicales effectuées sur certaines personnes considérées comme particulièrement vulnérables.

Dans un souci de transparence, la loi du 9 août 2004 a en outre chargé l'Afssaps de mettre en place et de gérer, dans le respect de la loi n° 78/17 du 6 janvier 1978 modifiée en 2004 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, une base de données nationale

[19] Arrêté du 24 mai 2006 fixant la forme, le contenu et les modalités des déclarations d'effets indésirables et des faits nouveaux dans le cadre de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain.

[20] C. santé publ., art. L. 1123-10, § 1.

[21] Arrêté du 19 mai 2006 fixant les modalités de déclaration, la forme, le contenu du rapport de sécurité d'une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain, JO n° 124 du 30 mai 2006, p. 8040, texte 37.

[22] Arrêté du 19 mai 2006 relatif au contenu et aux modalités de présentation des informations relatives à la fin de recherche, au rapport final, et au résumé de rapport final d'une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain, JO n° 124 du 30 mai 2006, p. 8039.

[23] Arrêté du 25 avril 2006 relatif au montant maximal des indemnités en compensation pour les contraintes subies qu'une personne peut percevoir au cours d'une même année pour sa participation à des recherches biomédicales.

[24] C. santé publ., art. L. 1121-11.

des recherches biomédicales (25). L'Afssaps transmet les données recueillies dans le cadre de recherches biomédicales portant sur les médicaments à l'organisme gestionnaire de la base européenne de données (26).

Aux termes de l'article L. 1121-15 du Code de la santé publique, l'Afssaps doit par ailleurs mettre en place des répertoires des recherches biomédicales autorisées, accessibles sur son site internet, dont le contenu est défini par arrêté du ministre chargé de la Santé. Le promoteur peut s'opposer à l'inscription de sa recherche sur ce fichier pour des motifs légitimes, tels que par exemple des secrets industriels et commerciaux. Cette opposition doit être formulée lors de la demande d'autorisation de la recherche biomédicale auprès de l'Afssaps. Celle-ci juge de la pertinence de cette opposition et, en cas de désaccord, peut néanmoins inscrire la recherche biomédicale sur le fichier.

Enfin, la loi n° 2004-2008 du 9 Août 2004 précitée a sensiblement accru le rôle et l'importance accordés aux associations de malades ou d'usagers du système de santé : leurs représentants font ainsi partie des membres des CPP et peuvent, en outre, obtenir la communication des « éléments pertinents du protocole figurant sur la base de données nationales » contenant les répertoires des recher-

ches biomédicales autorisées.

*
* *

Au regard de ce bref aperçu du cadre législatif et réglementaire français applicable aux recherches biomédicales, force est de constater que les contrats entre promoteurs et investigateurs et autres intervenants à la mise en place d'essais cliniques, s'inscrivent dans un contexte complexe, à la mesure non seulement des enjeux de la recherche biomédicale mais également de la protection requise des personnes qui s'y prêtent. En pratique, cette contractualisation peut s'avérer plus délicate à mettre en œuvre dès lors que comme c'est souvent le cas, d'autres acteurs entrent en jeu, à l'image des CRO (*Contract Research Organisations*) agissant au nom et pour le compte du promoteur. À l'occasion de la savante élaboration des contrats régissant leurs relations et de la détermination de la responsabilité des différents intervenants, les parties concernées ne doivent jamais oublier que la recherche biomédicale est avant tout un domaine éminemment réglementé dont il convient d'avoir une parfaite connaissance (27).

Christophe FICHET

Avocat à la Cour

Cabinet Gide Loyrette Nouel

[25] Arrêté du 8 novembre 2006 fixant la durée de conservation par le promoteur et l'investigateur des documents et données relatifs à une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain.

[26] Arrêté du 27 avril 2006 fixant la liste des informations transmises par l'Afssaps à l'organisme gestionnaire de la base des données européennes des essais cliniques de médicaments usage humain ; arrêté du 8 novembre 2006 fixant la durée de conservation par le promoteur et l'investigateur des documents et données relatifs à une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain.

[27] Remerciements à Céline Darricarrère, juriste stagiaire, pour sa contribution à certaines recherches en support de cet article.