

Circulaire DPHM/01/08 N° 90-4 du 24 octobre 1990 relative au rôle des établissements de soins dans la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales

24/10/1990

La loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 modifiée a défini les principes de la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. Un décret et un arrêté visés en référence viennent de préciser l'essentiel de ses conditions d'application.

Le dispositif ainsi prévu intéresse directement les établissements de soins, et cela à de nombreux titres :

- constitution des "comités de protection des personnes dans la recherche biomédicale" ;
- implantation de ces comités ;
- actuels comités d'éthique ;
- situation des médecins hospitaliers "investigateurs" de recherches ;
- possibilité pour un établissement d'être "promoteur" de recherches ;
- rapports entre un promoteur extérieur et l'établissement où il fait réaliser une recherche ;
- intervention du pharmacien gérant de la pharmacie à usage intérieur ;
- lieux de recherches sans bénéfice individuel direct.

La présente circulaire vous donne, sur ces différents points, les indications nécessaires à l'application des nouveaux textes dans les établissements de soins (1).

(1) Un commentaire plus général sera publié prochainement sous la forme d'un "Guide des textes relatifs à la protection des personnes dans la recherche biomédicale".

I. - Constitution des comités de protection des personnes dans la recherche biomédicale

Dans chaque région, un ou plusieurs comités vont être créés pour émettre un avis sur tout projet de recherche pratiquée sur l'homme (art. L. 209-11 et L. 209-12 du code de la santé publique). L'arrêté susvisé précise leur nombre par région. Ce nombre pourra être modifié ultérieurement si le besoin s'en fait sentir.

Ces comités devront notamment comprendre (art. R. 2001 et R. 2003) :

a) Des médecins ou autres personnes (scientifiques non médecins) ayant une qualification et une expérience approfondie en matière de recherche biomédicale.

Ces membres seront tirés au sort parmi des candidats présentés par les directeurs d'U.F.R. médicales de la région, l'I.N.S.E.R.M. et le préfet de région après consultation, notamment, des principaux établissements de soins de la région.

b) Des pharmaciens exerçant dans des établissements de soins.

Ils seront tirés au sort parmi des candidats présentés par le préfet de région après consultation, notamment, des principaux établissements de soins de la région.

c) Des infirmières ou infirmiers exerçant dans des établissements de soins, qui seront également tirés au sort parmi des candidats présentés par le préfet de région après consultation de tels établissements.

Les directeurs des principaux établissements de soins de la région seront donc approchés par le préfet de région (ou par une autorité administrative intervenant à sa demande : D.R.A.S.S ou D.D.A.S.S.) pour qu'ils lui suggèrent, après des consultations appropriées, des candidatures qualifiées. Le nombre de candidatures pouvant être proposées sera précisé, dans chaque cas, par le préfet de région.

Une même personne pourra éventuellement se porter candidate pour plus d'un comité (si plusieurs sont à créer dans la région). Elle ne pourra toutefois être nommée que dans le premier comité pour lequel son nom sera tiré au sort.

Les fonctions de membre d'un comité ne sont pas rémunérées. Cependant, les frais, notamment de déplacement, supportés par un membre, sont remboursés et pris en charge par le budget du comité.

L'important, pour la réussite de l'opération, n'est pas de réunir un maximum de noms. C'est de recueillir des candidatures de personnes très motivées pour exercer effectivement des fonctions assez astreignantes pendant un mandat de trois ou six ans, selon le cas (art. R. 2005 et R. 2006).

Si votre établissement est consulté dans le cadre de cette procédure, nous vous demandons de bien vouloir faire connaître largement aux personnels concernés la possibilité qui leur est offerte de se porter candidats. Au cas où des personnes siégeant actuellement dans un "comité d'éthique" souhaiteraient apporter leur expérience à l'un des nouveaux comités, leur candidature devrait être spécialement considérée.

II. - Implantation des comités

Il apparaît indispensable de rapprocher au maximum les comités des principaux centres de recherches de la région. Cela permettra en effet :

- de faciliter, pour la communauté scientifique locale, la consultation d'un comité ;
- et d'encourager le recrutement de candidats qualifiés pour y siéger.

C'est pourquoi l'article R. 2002 a prévu la possibilité que les comités soient implantés dans des établissements hospitaliers publics, en vertu de conventions passées entre ces établissements et la D.R.A.S.S.

Les hôpitaux qui accueilleront un comité n'y trouveront pas seulement, en termes d'efficacité, un avantage pour leurs investigateurs. Leur propre image d'établissement actif en matière de recherche ne pourra qu'en bénéficier.

Cela n'entraînera pas pour eux de charges indues. En effet, chaque comité disposera de ressources propres (art. R. 2012). Il prendra en charge financièrement les moyens mis à sa disposition par l'hôpital, en versant à celui-ci une rémunération, à négocier avec la convention (art. R. 20012 précité).

Il est très souhaitable que de telles conventions avec les hôpitaux puissent être conclues très rapidement pour le maximum de comités. Le directeur régional des affaires sanitaires et sociales recherchera donc à cet effet la collaboration du nombre voulu d'établissements.

III. - Les actuels comités d'éthique

Ces dernières années, des "comités d'éthique" ont été créés dans divers établissements, à l'initiative soit des administrations hospitalières, soit de praticiens de la recherche clinique.

La compétence et le dévouement de leurs membres ont permis à ces comités de jouer un rôle très bénéfique : bien que leurs avis soient dépourvus de portée juridique, ils ont beaucoup contribué à la qualité de la recherche et à la protection des personnes qui s'y prêtent.

Il est donc souhaitable que ces comités veuillent bien continuer à examiner les projets de recherches jusqu'à l'agrément des "comités de protection" prévus dans leur région.

IV. - Situation des médecins investigateurs

La ou les personnes physiques qui "dirigent et surveillent" la réalisation d'une recherche sont dénommées investigateurs (art. L. 209-1, 3e alinéa). Ce sont obligatoirement des médecins (docteurs en médecine régulièrement autorisés à exercer en France) justifiant d'une expérience appropriée (art. L. 209-3).

Beaucoup, parmi eux, sont des médecins exerçant en établissements de soins. Ils peuvent réaliser la recherche soit à la demande d'un "promoteur" extérieur (a), soit en étant eux-mêmes leur propre promoteur (b), soit en ayant pour promoteur leur établissement (V).

a) Si l'investigateur intervient à la demande d'un promoteur extérieur (établissement pharmaceutique ou fabricant de

matériel médico-chirurgical, par exemple) le contrat qui le lie à ce promoteur est un contrat personnel de droit privé.

Toutefois, il est évident que l'activité de recherche peut avoir une incidence sur le fonctionnement du service auquel appartient l'intéressé. De plus, la loi hospitalière du 31 décembre 1970 modifiée (art. 20-1) prévoit que le chef de service :

- organise le fonctionnement technique du service et proposer ses orientations médicales ;
- arrête ses prévisions annuelles d'activité et de moyens.

En conséquence, si l'investigateur exerce dans un hôpital public ou participant au service public, il lui appartient d'informer son chef de service des recherches qui peuvent lui être confiées.

Dans les recherches confiées à plusieurs investigateurs (recherches multicentriques), l'un de ceux-ci est désigné comme "investigateur coordonnateur". Cette qualité n'a pas d'incidence supplémentaire sur ses rapports avec son établissement employeur.

b) Un investigateur peut aussi entreprendre une recherche de sa propre initiative et sous sa propre responsabilité. Il en est alors, en même temps, le promoteur.

A ce titre, il doit assumer un certain nombre d'obligations. En particulier :

- il souscrit une assurance pour couvrir sa responsabilité civile en cas d'éventuelles conséquences dommageables de la recherche (art. L. 209-7) ;
- il acquitte le montant du droit fixe dû pour la consultation d'un comité de protection des personnes ;
- il transmet au ministre chargé de la santé une "lettre d'intention" avant la mise en œuvre de la recherche (art. L. 209-12, 4e alinéa) ;
- il informe le directeur de son établissement avant cette mise en œuvre (art. L. 209-12, 5e alinéa, et art. R. 5124) ;
- il informe le pharmacien de l'établissement (art. R. 5124-1) ;
- il fournit gratuitement ou met gratuitement à disposition pendant l'essai les objets, matériels, médicaments ou produits utilisés dans la recherche (art. R. 2038) ;
- il informe le ministre de tout effet grave susceptible d'être dû à la recherche ou de tout arrêt prématuré de celle-ci (art. L. 209-12, 6e alinéa).

c) L'investigateur peut enfin réaliser une recherche en ayant pour promoteur son établissement, comme indiqué ci-après.

V. - Possibilité pour un établissement de soins d'être promoteur d'une recherche

Le promoteur est "la personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale" (art. L. 209-1, 3e alinéa).

Un établissement de soins peut prendre de lui-même une telle initiative ou reprendre à son compte un projet élaboré par un tiers, notamment par un médecin qu'il emploie.

Cette reprise ne peut jamais être implicite. En effet, la qualité de promoteur résulte d'un acte positif, d'une décision spécifique, de la personne physique ou morale concernée. C'est ce qui ressort des termes employés par la loi (personne qui "prend l'initiative de la recherche", qui transmet au ministre une lettre "d'intention").

Par conséquent, un médecin qui souhaite entreprendre une recherche sous la responsabilité de son établissement doit demander à son directeur que l'établissement assume expressément la qualité de promoteur. Cette qualité ne pourra résulter que d'une "lettre d'intention" envoyée par le directeur au ministre.

En l'absence d'une telle lettre, c'est l'investigateur qui serait réputé être le promoteur de fait, avec les conséquences qui pourraient en résulter pour lui sur les plans disciplinaire, civil et pénal.

Si l'établissement décide d'être promoteur d'une recherche, il doit naturellement assumer les obligations correspondantes, notamment celles indiquées ci-dessus.

Plusieurs établissements ou organismes peuvent souhaiter faire réaliser une recherche en commun (par exemple un hôpital et l'I.N.S.E.R.M.).

<http://affairesjuridiques.aphp.fr/textes/circulaire-dphm0108-n-90-4-du-24-octobre-1990-relative-au-role-des-etablissements-d-e-soins-dans-la-protection-des-personnes-qui-se-pretent-a-des-recherches-biomedicales/>

Dans ce cas, ils "peuvent désigner une personne physique ou morale qui aura la qualité de promoteur et assumera les obligations correspondantes" (art. L. 209-1, 4e alinéa).

Cette faculté de désigner un chef de file permet de simplifier les formalités d'une recherche conjointe. Elle ne fait pas obstacle à ce que les frais (prime d'assurance, surcoûts de fonctionnement hospitalier, etc.) soient ultérieurement partagés, à leur convenance, entre les parties prenantes.

VI. - Rapports entre établissements de soins et promoteurs

A. - Information du directeur

Lorsqu'une recherche doit se dérouler dans un établissement public ou privé, le promoteur en informe le directeur de cet établissement avant que la recherche ne soit mise en œuvre (art. L. 209-12, 5e alinéa).

Le promoteur communique au directeur (art. R. 5124) :

1. Le titre de l'essai ;
2. L'identité du ou des investigateurs et le ou les lieux concernés dans l'établissement ;
3. La date à laquelle il est envisagé de commencer l'essai et la durée prévue de celui-ci ;
4. Les éléments du protocole et toutes autres informations utiles pour la discussion d'une éventuelle convention (voir ci-dessous p. 82).

B. - Fournitures et surcoûts pris en charge par le promoteur

L'article R. 2038 met à la charge du promoteur un certain nombre de fournitures et de surcoûts :

a) Consacrant une pratique déjà très répandue, il prévoit la fourniture gratuite de tous les médicaments ou produits utilisés dans un essai. Ce principe s'applique donc aussi aux médicaments ou produits de référence. Il couvre toutes les phases d'essais. Quand il s'agira d'objets ou de matériels, ils seront également fournis gratuitement ou mis gratuitement à disposition pendant le temps de l'essai.

Exceptionnellement, lorsque des besoins impérieux de santé publique l'exigeront, le ministre pourra accorder une dérogation au principe de gratuité d'un médicament expérimenté (art. R. 5126). Cette situation pourra se présenter lorsque le médicament sera destiné à traiter une maladie grave et lorsqu'il n'existera pas d'autre traitement.

b) Le promoteur supportera également les frais supplémentaires liés à d'éventuels fournitures (matériels à usage unique...) ou examens (cliniques, biologiques, radiologiques...) spécifiquement requis par le protocole.

Il s'agit de fournitures ou examens qui n'auraient pas été nécessaires dans le cadre d'un traitement courant des patients concernés. Cette disposition s'applique, elle aussi, à tous les essais.

c) Enfin, le promoteur financera les éventuels "frais supplémentaires de fonctionnement" entraînés par la mise en œuvre du protocole dans l'établissement où se déroule la recherche.

Ces frais (par exemple, de personnel) peuvent concerner divers services (service clinique, pharmacie, etc.). Il s'agit, là encore, d'un supplément de coût par rapport au mode de fonctionnement habituel du service concerné.

Les frais supplémentaires mentionnés en b et c seront localisés et évalués avec précision, grâce aux informations données par le promoteur (voir ci-dessus, A, 4), p. 81 et par les services concernés au sein de l'établissement.

Leur financement fera l'objet d'une convention entre le promoteur et le représentant légal de l'établissement (art. R. 2038, <http://affairesjuridiques.aphp.fr/textes/circulaire-dphm0108-n-90-4-du-24-octobre-1990-relative-au-role-des-etablissements-d-e-soins-dans-la-protection-des-personnes-qui-se-pretent-a-des-recherches-biomedicales/>)

dernier alinéa).

Ces recettes permettront à l'établissement d'obtenir, à due concurrence, l'ouverture d'autorisations de dépenses hors taux directeur. Ces dernières ne devront, en aucun cas, être incluses dans la base budgétaire servant de référence pour le calcul de l'enveloppe départementale.

La direction de l'établissement veillera à ce que les services concernés reçoivent effectivement et sans délai les moyens correspondant aux charges mises en évidence dans la convention et payées par le promoteur.

VIII. - Intervention du pharmacien gérant la pharmacie à usage intérieur

L'article L. 577 ter prévoit l'intervention du pharmacien dans les établissements sanitaires ou sociaux, publics ou privés titulaires d'une licence d'exercice de pharmacie.

A. - Information du pharmacien

Cet article précise tout d'abord que le pharmacien "doit être préalablement informé par le promoteur". Les informations qui devront lui être communiquées sont précisées à l'article R. 5124-1. elles concernent :

1. Le titre et l'objectif de l'essai ;
2. Les caractéristiques du ou des médicaments ou produits utilisés dans l'essai ;
3. La synthèse des pré requis accompagnée des références des principaux travaux exploités ;
4. Les éléments du protocole de l'essai clinique utiles pour la détention et la dispensation des médicaments et produits employés ;
5. L'identité du ou des investigateurs et le ou les lieux concernés dans l'établissement ;
6. La date à laquelle il est envisagé de commencer l'essai et la durée prévue de celui-ci.

B. - Stockage et dispensation

L'article L. 577 ter spécifie en outre que les "produits, substances ou médicaments (expérimentés) sont détenus et dispensés par le ou les pharmaciens de l'établissement".

En d'autres termes, il instaure le circuit pharmaceutique pour les produits, substances ou médicaments en cours d'expérimentation, comme c'était déjà la règle pour les produits, substances ou médicaments en usage courant.

Cette obligation nouvelle s'impose à la fois :

- au promoteur : il ne peut transmettre aucun produit, substance ou médicament directement à l'investigateur ;
- et au pharmacien : celui-ci ne peut renoncer en tout ou partie à sa mission légale. Il ne peut, en particulier, limiter son intervention à certains essais seulement.

L'intervention du pharmacien a notamment pour intérêt de :

- contribuer à l'assurance de qualité par l'information apportée sur le médicament ;
- réduire le risque de rupture d'approvisionnement grâce à une gestion spécifique et adaptée ;
- éviter l'utilisation des produits ou médicaments dans d'autres services que ceux où se déroule l'essai ;
- éviter les essais "officieux" pouvant occasionner des dépenses hospitalières injustifiées.

La mission dévolue au pharmacien gérant s'inscrit tout naturellement parmi les activités normales de son exercice quotidien :

<http://affairesjuridiques.aphp.fr/textes/circulaire-dphm0108-n-90-4-du-24-octobre-1990-relative-au-role-des-etablissements-d-e-soins-dans-la-protection-des-personnes-qui-se-pretent-a-des-recherches-biomedicales/>

a) La détention : c'est la réception et, en tant que de besoin, le stockage dans des conditions appropriées.

b) La dispensation : aucun texte législatif ou réglementaire, s'imposant aux pharmaciens et opposable aux tiers, ne permet actuellement de donner à ce terme une signification unique et obligatoire.

Sur un plan technique, on ne peut que souhaiter une évolution de la pharmacie hospitalière vers une mise à disposition personnalisée du médicament, en pratique courante comme en matière d'essais (voir, dans ce sens, les recommandations d'un groupe de travail ministériel sur les "pratiques de bonne dispensation des médicaments en milieu hospitalier", diffusées par circulaire DH/DPHM n° 666 du 30 janvier 1986).

Dans l'immédiat, toutefois, l'organisation adoptée pourra dépendre de plusieurs facteurs :

- l'organisation du service pharmaceutique, son équipement, ses moyens en personnels et sa manière habituelle de dispenser les produits, substances ou médicaments d'une nature comparable ;
- la structure de l'établissement (monobloc, pavillonnaire...);
- ce qui est prévu par le protocole soumis à l'avis du "comité consultatif des personnes". Certains produits, substances ou médicaments et certaines phases d'essai exigent en effet des procédures particulières. En ce sens l'article R./ 5124-1 indique parmi les informations communiquées au pharmacien "les éléments du protocole de l'essai clinique utiles pour la détention et la dispensation des médicaments et produits employés".

La dispensation pourra donc, selon les cas, revêtir différentes modalités :

- dispensation dite nominative sur prescription individuelle préalable. Cette formule, complétant les "bonnes pratiques chimiques", peut contribuer à renforcer encore l'assurance de qualité de l'essai; son bilan médico-économique mérite d'être évalué ;
- constitution d'une réserve au niveau du service de soins (dotation en avance de prescription), alimentée par la pharmacie au fur et à mesure de l'inclusion des patients dans l'essai; ce qui permet un suivi nominatif a posteriori ; la réserve devra être détenue dans des conditions fixées conjointement par l'investigateur et le pharmacien ;
- si aucune des deux formules précédentes n'apparaît possible ou indiquée, compte tenu des caractéristiques de la recherche, remise à l'investigateur de tout le stock reçu qui devra être détenu dans les conditions définies ci-dessus ; c'est la forme minimale de la dispensation requise par la loi.

Il apparaît donc très souhaitable qu'une concertation préalable ait lieu entre le pharmacien et les responsables de la recherche (promoteur et investigateur) sur le mode de dispensation le mieux adapté à l'essai prévu. Une étroite collaboration devra ensuite s'instaurer entre ces trois parties, depuis la réception des médicaments ou produits jusqu'à leur éventuel retour et la clôture de l'essai.

La détention et la dispensation constitution des missions légales, elles ne sauraient évidemment donner lieu à contrat ou à rémunération personnels pour les agents qui en sont chargés.

En revanche, si le mode de dispensation convenu est plus astreignant pour la pharmacie que son mode de dispensation habituel et entraîne pour elle des frais de fonctionnement supplémentaires, ces derniers seront pris en charge par le promoteur, dans le cadre d'une convention avec l'établissement (voir ci-dessus, p. 82).

Enfin, un promoteur peut solliciter un pharmacien, à titre personnel, pour lui demander des prestations supplémentaires non prévues par loi, telles que :

- décodage de l'insu ;
- recueil et traitement de certains prélèvements ;
- dosages sanguins du médicament ;
- analyse des pré requis ;
- participation à l'élaboration d'un protocole.

De telles expertises, au sens de l'article 28-e du statut des praticiens hospitaliers, relèvent d'un contrat personnel de droit privé entre le promoteur et le pharmacien.

VIII. - L'autorisation des lieux de recherches sans bénéfice individuel direct

Les lieux où se dérouleront des recherches sans bénéfice individuel direct doivent avoir été autorisés à cet effet (art. L. 209-18).

Cette autorisation est destinée à garantir que les lieux sont :

<http://affairesjuridiques.aphp.fr/textes/circulaire-dphm0108-n-90-4-du-24-octobre-1990-relative-au-role-des-etablissements-d-e-soins-dans-la-protection-des-personnes-qui-se-pretent-a-des-recherches-biomedicales/>

- adaptés audites recherches;
- compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes qui s'y prêtent.

Par "lieu", il faut entendre tout endroit où se dérouleront effectivement des recherches sans bénéfice individuel direct. Dans un établissement de soins, il pourra s'agir d'un ou de plusieurs services où de telles recherches seraient habituellement menées. Il y aura une autorisation distincte pour chacun d'entre eux.

Les conditions de localisation, de surface, d'aménagement, d'équipement, de personnels, pourront varier selon la nature des recherches.

Quant à la sécurité, ces lieux devront disposer de moyens permettant d'assurer une surveillance clinique constante des personnes et des soins d'urgence ou un transfert immédiat dans un service de soins approprié.

Le détail des conditions requises - en tant que de besoin - pour l'autorisation figure aux articles R. 2021 à R. 2028.

La demande, pour être recevable, devra être visée par le directeur de l'établissement (art. R. 2024).

Les dossiers devront être adressés au préfet de région (D.R.A.S.S.) qui fera procéder à une enquête sur place.

Au vu des résultats de celle-ci, la décision sera prise par le ministre chargé de la santé (art. R. 2023 et R. 2025).

Toute modification substantielle des conditions initiales devra être déclarée au préfet de région (art. R. 2026).

Enfin, pour ne pas interrompre les recherches biomédicales en cours à la date de publication des textes réglementaires, les lieux existant à cette date pourront continuer de fonctionner - sous réserve qu'une demande d'autorisation soit déposée auprès du préfet de région (D.R.A.S.S.) dans les trois mois suivants - jusqu'à ce que le ministre se soit prononcé sur cette demande.

Au-delà des détails de procédure et d'organisation, il convient de rappeler les enjeux qui sous-tendent la [loi du 20 décembre 1988](#) modifiée et ses textes d'application.

Le législateur a voulu donner à la recherche biomédicale française des règles exigeantes, susceptibles de favoriser la qualité éthique, scientifique et technique de cette recherche.

Ces règles visent un triple objectif :

- comme le titre de la loi l'indique, protéger les personnes qui se prêtent à de essais ou expérimentations ;
- contribuer, en définissant un ensemble de "bonnes pratiques", à renforcer la qualité scientifique de la recherche, au bénéfice de la santé publique ;
- enfin, donner un atout supplémentaire à nos industries de santé pour leur développement européen et international.

Les intérêts en jeu sont donc multiples et considérables. Leur conciliation peut être délicate. Elle ne sera qu'au prix d'un effort collectif de toutes les parties prenantes, parmi lesquelles les autorités hospitalières joueront un rôle important.

Nous vous remercions de contribuer au succès du dispositif que nous devons ensemble mettre en place.

Références : [Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988](#) modifiée; [Décret n° 90-872 du 27 septembre 1990](#) portant application de cette loi ; Arrêt du 28 septembre 1990 fixant le nombre de comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale dans chaque région.

Direction des hôpitaux, Direction de la pharmacie et du médicament, Direction générale de la santé.

Le ministre des affaires sociales et de la solidarité à Messieurs les préfets de région, directions régionales des affaires sanitaires et sociales (pour information); Madame et Messieurs les préfets de département, directions départementales

des affaires sanitaires et sociales (pour information et diffusion auprès des établissements de soins); Mesdames et Messieurs les directeurs d'établissement de soins et pharmaciens gérants (pour mise en œuvre).

Non parue au Journal officiel.

1919.