

Les recherches biomédicales

15/04/2005

La loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales dite loi HURIET a été modifiée par la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique.

Cette modification législative avait notamment pour objectif d'harmoniser la législation française avec celle des autres pays de l'Union européenne en transposant la directive 2001/20/CE en droit français, relative aux essais cliniques de médicaments. Toutefois, le législateur a souhaité étendre les modifications à l'ensemble des recherches biomédicales. Ainsi, la Direction Générale de la Santé énonçait au mois d'avril 2003 que " *la directive européenne contient des dispositions touchant aux droits fondamentaux de la personne. C'est la raison pour laquelle il est apparu indispensable de ne pas limiter la révision à la seule transposition de la directive sur les essais cliniques de médicaments mais plutôt de procéder à une révision globale du dispositif encadrant les recherches biomédicales afin, notamment, de ne pas instaurer de régimes différents de protection des personnes participant aux recherches biomédicales ainsi que des procédures différentes pour les promoteurs et investigateurs* ".

La distinction entre les recherches avec ou sans bénéfice individuel direct a notamment été supprimée au profit de l'appréciation de la balance bénéfice- risque. La révision de la loi " Huriet-Sérusclat " mérite que l'on précise les points suivants :

- 1-Les dispositions générales et les principes relatifs aux recherches biomédicales pour les personnes qui s'y prêtent.
- 2-Le cadre juridique de la recherche.
- 3-Les modalités de mise en œuvre de la recherche.
- 4-Les règles d'assurance et de responsabilité.

1-DISPOSITIONS GENERALES ET PRINCIPES

La loi n° 2004-806 du 9 août 2004 apporte une nouvelle définition et modifie les conditions générales relatives à la recherche. Des dispositions spécifiques relatives à certaines catégories de personnes sont également maintenues ou créées.

1.1 Dispositions générales

1.1.1 Définition de la recherche biomédicale

L'article L. 1121-1 CSP définit désormais la recherche biomédicale comme une recherche " *organisée et pratiquée sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales* ". Cette définition exclut :

- les actes pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance, et
- les recherches visant à évaluer les soins courants autres que celles portant sur des produits mentionnés à l'article L. 5311 CSP lorsque les actes sont pratiqués et que les produits utilisés de manière habituelle mais que des modalités particulières de surveillance sont prévues par un protocole soumis obligatoirement à un avis consultatif du comité de protection des personnes.

Les décrets d'application en attente définiront plus précisément les éléments permettant de classer une recherche dans le champ ou hors champ.

1.1.2 Conditions générales relatives à la recherche biomédicale

La loi du 9 août 2004 rappelle et modifie certaines conditions concernant les personnes qui font l'objet de recherches biomédicales. Ainsi :

- toute personne qui apporte son concours à une recherche biomédicale doit subir au préalable un examen médical adapté à la recherche (article L. 1121-11 CSP), dont les résultats doivent lui être communiqués. Cet examen devient facultatif lorsque les recherches biomédicales ne comportent que des risques négligeables et n'ont aucune influence sur la prise en charge médicale de la personne qui s'y prête (article L. 1121-11 CSP) ;
- la personne qui se prête à une recherche peut recevoir une indemnité " *en compensation des contraintes subies* ". Le montant total qu'une personne peut percevoir au cours d'une année est limité à un maximum fixé par le Ministre chargé de la santé. Sont exclues de cette disposition les personnes mineures ou faisant l'objet d'une mesure de protection légale

ou les personnes majeures mais hors d'état d'exprimer leur consentement ou privées de liberté ou hospitalisées sans leur consentement ou admises dans un établissement sanitaire et social à d'autres fins que la recherche (article L. 1121-11 CSP) ;

- cette personne doit être obligatoirement affiliée à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime (article L. 1121-11 CSP) ;

- pour chaque recherche biomédicale, le comité de protection des personnes et l'autorité compétente déterminent, en fonction du dossier, s'il est nécessaire que la personne ne puisse pas participer simultanément à une autre recherche et, le cas échéant, *une période d'exclusion* est fixée au cours de laquelle cette personne ne peut participer à deux recherches en même temps (article L. 1121-12 CSP) ;

- un fichier national recense les personnes qui ne présentent aucune affection et se prêtent volontairement à ces recherches mais aussi les personnes malades lorsque l'objet de la recherche est sans rapport avec leur état pathologique (article L. 1121-16 CSP).

1.2 Les principes relatifs au projet de recherche pour les personnes qui s'y prêtent

1.2.1 Les principes généraux

Le projet de recherche effectué avant toute recherche doit correspondre aux principes énoncés à l'article L. 1121-2 CSP, à savoir :

"Aucune recherche biomédicale ne peut être effectuée sur l'être humain :

"- si elle ne se fonde pas sur le dernier état des connaissances scientifiques et sur une expérimentation pré-clinique suffisante ;

"- si le risque prévisible encouru par les personnes qui se prêtent à la recherche est hors de proportion avec le bénéfice escompté pour ces personnes ou l'intérêt de cette recherche ;

"- si elle ne vise pas à étendre la connaissance scientifique de l'être humain et les moyens susceptibles d'améliorer sa condition ;

"- si elle n'a pas été conçue de telle façon que soient réduits au minimum la douleur, les désagréments, la peur et tout autre inconvénient prévisible lié à la maladie ou à la recherche, en tenant compte particulièrement du degré de maturité pour les mineurs et de la capacité de compréhension pour les majeurs hors d'état d'exprimer leur consentement ".

1.2.2 Les dispositions spécifiques à certaines catégories de personnes

La **loi du 9 août 2004** énonce des conditions strictes à la réalisation de recherches biomédicales pour les personnes suivantes : les femmes enceintes (article L. 1121-5 CSP), les personnes privées de liberté par une décision administrative ou judiciaire, les personnes hospitalisées sans consentement, les personnes admises dans un établissement sanitaire et social à d'autres fins que la recherche (article L. 1121-6 CSP), les mineurs (article L. 1121-7 CSP), les personnes majeures protégées ou hors d'état d'exprimer leur consentement (article L. 1121-8 CSP).

Deux conditions de participation à une recherche biomédicale sont communes à ces catégories de personnes :

-soit il faut que le bénéfice escompté pour ces personnes justifie le risque prévisible encouru ;

-soit il faut que ces recherches se justifient au regard du bénéfice escompté pour des personnes se trouvant dans ces mêmes catégories spécifiques et que des recherches d'une efficacité comparable ne puissent pas être effectuées sur une autre catégorie de la population. Dans ce cas, les risques prévisibles et contraintes de la recherche doivent être minimaux.

2-LE CADRE JURIDIQUE DE LA RECHERCHE BIOMEDICALE

Outre les sujets des recherches biomédicales, participent à ces recherches :

-les promoteurs ;

-les investigateurs.

La **loi du 9 août 2004** définit aussi les conditions de lieux où sont réalisées les recherches médicales.

2.1 Les personnes participant à la recherche médicale

2.1.1 Le promoteur de la recherche biomédicale

Au regard de l'article L. 1121-1 CSP, le promoteur peut être une personne physique ou morale établie dans la Communauté européenne. Il assure la gestion de la recherche et s'assure que son financement est prévu. Lorsque plusieurs personnes prennent l'initiative d'une même recherche médicale, elles désignent " *une personne physique ou morale qui aura la qualité de promoteur* " (article L. 1121-1 CSP).

Il peut s'agir notamment d'une société civile ou commerciale, d'une association, d'organismes de recherche tels que l'INSERM ou le CNRS, ou encore d'un établissement public de santé.

Le promoteur assume la responsabilité juridique et financière de la recherche (article L. 1121-10 CSP). Il a également l'obligation de souscrire une assurance " *garantissant sa responsabilité civile* ".

Enfin, avant toute mise en œuvre d'une recherche biomédicale, le promoteur doit demander l'avis du comité de protection des personnes et l'autorisation de l'autorité administrative compétente (cf. **3.1 Le projet de recherche.**). Ainsi, le nouveau régime d'autorisation place le promoteur au cœur du dispositif avec des exigences et des charges supérieures.

2.1.2 L'investigateur de la recherche biomédicale

L'investigateur de la recherche biomédicale est un professionnel de santé justifiant d'une expérience appropriée. Il peut s'agir d'un médecin hospitalier ou d'un chirurgien dentiste (qui sera assisté d'un médecin pour les recherches biomédicales réalisées dans le domaine de l'odontologie, article L. 1121-3 CSP). Il peut également s'agir d'une personne qualifiée (autre qu'un médecin, article L. 1121-3 CSP), pour des recherches autres que celles portant sur les produits de santé, ne comportant que des risques négligeables et n'ayant aucune influence sur la prise en charge médicale de la personne.

Plusieurs investigateurs peuvent diriger et surveiller la réalisation de la recherche biomédicale. Le promoteur désigne alors " *un investigateur coordonnateur* " (article L. 1121-1 CSP)

2.2 Le lieu de la recherche biomédicale

Les recherches ne peuvent s'effectuer que dans un lieu disposant de : " *moyens humains, matériels et techniques adaptés à la recherche et compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes qui s'y prêtent.* " (article L. 1121-13 CSP).

Une autorisation à durée déterminée délivrée par le représentant de l'Etat dans la région est obligatoire lorsque :

- les recherches sont réalisées en dehors de lieux de soins, dans des services hospitaliers et dans tout autre lieu d'exercice des professionnels de la santé si,
- ces recherches nécessitent des actes différents de ceux pratiqués usuellement dans le cadre de leur activité ou si,
- ces recherches sont réalisées sur des personnes dont la condition clinique est distincte de celle pour laquelle le service est compétent.

3-LA MISE EN ŒUVRE DE LA RECHERCHE

Avant la réalisation de toute recherche biomédicale, un projet de recherche doit être rédigé. Une procédure d'autorisation s'ensuit. Lors de la mise en œuvre de la recherche, la protection des personnes demeure primordiale.

3.1 Le projet de recherche

Le projet de recherche doit correspondre aux principes énoncés à l'article L. 1121-2 CSP (cf.**1.2 les principes relatifs au projet de recherche pour les personnes qui s'y prêtent**)

Le projet de recherche fait alors l'objet d'un protocole qui est transmis par le promoteur :

- au Comité de protection des personnes siégeant dans la région géographique dans laquelle l'investigateur (coordonnateur) exerce son activité, qui rend son avis.

Et soit simultanément soit consécutivement :

-à l'autorité compétente : la direction générale de la Santé **ou**

-à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé pour les produits mentionnés à l'article L. 5311-11 CSP, qui autorise ou non la recherche.

3.1.1 Avis du comité de protection des personnes

Au niveau régional et pour une durée déterminée, le Ministre de la Santé agréé un ou plusieurs comités de protection des personnes. Ils sont dotés de la personnalité juridique et exercent leur activité en toute indépendance (article L. 1123-1 CSP).

Les membres de ces comités, nommés par le représentant de l'Etat dans chaque région (article L. 1123-2 CSP), sont soumis au secret professionnel lorsqu'ils prennent connaissance du projet de recherche.

Le comité se prononce par avis écrit et motivé dans un délai fixé par voie réglementaire :
- Si le comité rend un avis favorable, il le communique au promoteur du projet de recherche ;
- Lorsque le comité rend un avis défavorable, le promoteur peut demander au Ministre de la Santé de soumettre le projet de recherche pour un second examen à un autre comité désigné par le Ministre (article L. 1123-6 CSP).

Cet avis est essentiel en pratique, d'autant plus que le Comité rend son avis en se basant sur les conditions de validité de la recherche notamment la protection des personnes, la qualification des investigateurs, la pertinence des recherches...(pour avoir la liste exhaustive, cf. l'article L. 1123-7 CSP).

3.1.2 L'autorisation de l'autorité administrative compétente

Avant la mise en œuvre de toute recherche biomédicale, le promoteur doit demander et obtenir l'autorisation de l'autorité compétente (AFSSAPS ou Ministre de la santé).

L'autorité administrative peut, dans des délais à fixer par voie réglementaire, informer le promoteur des objections qu'elle émet à la mise en œuvre de la recherche, ce dernier pouvant ainsi modifier le contenu de son projet et adresser une nouvelle demande à l'autorité administrative (article L. 1123-8 CSP). Cette procédure ne peut être appliquée qu'une fois par projet de recherche.

L'article L. 1123-9 CSP dispose que le promoteur, préalablement à la mise en œuvre de modifications substantielles de son projet **après** le commencement de celui-ci, doit obtenir un avis favorable du Comité de protection des personnes et une autorisation de l'autorité compétente.

Cette dernière peut demander des informations complémentaires au promoteur **à tout moment** (article L. 1123-11 CSP). De même, en cas de risque pour la santé publique ou si le promoteur ne répond pas, l'autorité compétente peut demander que des modifications soient apportées à la réalisation de la recherche.

Des dispositions spécifiques sont mises en œuvre pour les recherches biomédicales portant sur l'utilisation thérapeutique d'organes ou de tissus d'origine animale ainsi que les recherches portant sur des médicaments " dont le principe actif contient des composants d'origine biologique humaine ou animale " (article L. 1125-3 CSP).

3.2 La protection des sujets de la recherche biomédicale

Toute personne qui se prête à une recherche biomédicale doit avoir reçu au préalable une information complète (orale et écrite) permettant de consentir de façon libre et éclairé à la recherche biomédicale. Plusieurs situations spécifiques aux sujets de la recherche peuvent se présenter et sont prévues par la loi.

3.2.1 Dispositions générales

Contenu de l'information (article L. 1122-1 CSP)

L'information donnée aux sujets de la recherche porte :
- sur l'objectif de la recherche, sa méthodologie et sa durée,
- sur les bénéfices attendus de cette recherche, ses risques ainsi que ses contraintes,
- les éventuelles alternatives médicales,
- les modalités de prise en charge médicale prévues en fin de recherche, en cas d'arrêt prématuré de la recherche, en cas

d'exclusion de la recherche, si nécessaire,

- sur l'avis du comité de protection des personnes et du droit du sujet d'avoir communication d'informations sur sa santé à n'importe quel moment de la recherche,
- sur le droit de refuser de participer à cette recherche ou de se retirer à tout moment du protocole.

Exceptionnellement, une information préalable succincte *suffit " lorsque, dans l'intérêt d'une personne malade le diagnostic de sa maladie n'a pu lui être révélé "* (article L. 1122-1 CSP).

Enfin, l'article L. 1122-1 CSP prévoit que les personnes qui participent à la recherche biomédicale doivent être informées des résultats globaux de la recherche.

Consentement du sujet à la recherche

Dans le cadre de la recherche biomédicale et donc de l'expérimentation sur l'homme, le consentement est nécessaire. L'article L. 1122-1-1 CSP énonce que " *le consentement est donné par écrit* " après délivrance des informations mentionnées à l'article L. 1122-1 du même code. Le consentement doit être en outre parfaitement libre et éclairé.

3.2.2 Dispositions spécifiques

Les situations d'urgence

En cas de recherches ayant lieu dans des situations d'urgence, le comité de protection des personnes peut prévoir, dans son avis, que le consentement de cette personne n'est pas recherché. Dans ce cas, il peut être donné par les membres de la famille ou la personne de confiance définie à l'article L. 1111-6 CSP, s'ils sont présents.

L'intéressé est informé dès que possible, il peut refuser de poursuivre la recherche ou s'opposer à l'utilisation des données le concernant dans le cadre de la recherche (article L. 1122-1-2 CSP).

Les mineurs non émancipés

Ils doivent recevoir les informations mentionnées à l'article L. 1122-1 CSP. L'acceptation du mineur est recherchée, s'il est apte à exprimer sa volonté, et celui-ci peut refuser ou révoquer son acceptation.

Toutefois, l'autorisation est donnée par les titulaires de l'autorité parentale. Elle peut être donnée par un seul titulaire si :

- la recherche ne comporte que des risques et des contraintes négligeables et sans influence sur la prise en charge médicale,
- elle est réalisée pendant les actes de soins **et**
- l'autre titulaire de l'autorité parentale ne peut donner son autorisation dans les délais nécessités par la recherche.

Les majeurs protégés

De manière générale, ils doivent aussi bénéficier des informations de l'article L. 1122-1 CSP. Leur adhésion personnelle est recherchée et ils peuvent refuser ou révoquer leur acceptation.

-les majeurs sous tutelle

L'autorisation est donnée par le représentant légal sauf si le Comité de protection des personnes, dans l'avis qu'il rend, considère que la recherche comporte " *un risque sérieux d'atteinte à la vie privée ou à l'intégrité du corps humain* " (article L. 1122-2 CSP). Dans ce cas, l'autorisation est donnée par le conseil de famille ou le juge des tutelles.

-les majeurs sous curatelle

Le consentement est donné par l'intéressé, assisté de son curateur. Le juge des tutelles peut être saisi pour s'assurer de

l'aptitude à consentir du majeur lorsque la recherche comporte " *un risque sérieux d'atteinte à la vie privée ou à l'intégrité du corps humain* " (article L. 1122-2 CSP)

Les personnes sous sauvegarde de justice

Elles ne peuvent être sollicitées pour participer à des recherches biomédicales.

La personne majeure hors d'état d'exprimer son consentement et ne faisant pas l'objet d'une mesure de protection juridique

Le consentement est donné par la personne de confiance mentionnée à l'article L. 1111-6 CSP ou par la famille ou par une personne entretenant des liens étroits et stables avec l'intéressé. Si la recherche comporte " *un risque sérieux d'atteinte à la vie privée ou à l'intégrité du corps humain* " (article L. 1122-2 CSP), c'est au juge des tutelles de donner l'autorisation.

La personne décédée ou en état de mort cérébrale

Le consentement doit avoir été exprimé par la personne de son vivant ou par le témoignage de sa famille. Dans le cas contraire, aucune recherche biomédicale n'est possible.

Lorsque la personne décédée est un mineur, le consentement est donné par les titulaires de l'autorité parentale. Le consentement de l'un des deux suffit si l'autre ne peut pas être consulté (article L. 1121-14 CSP).

4-REGLES D'ASSURANCE ET DE RESPONSABILITE

En raison du danger accompagnant le déroulement de toute recherche biomédicale, le législateur a introduit dès la **loi du 20 décembre 1988** une obligation pour les promoteurs de recherche à contracter une assurance responsabilité civile.

Par ailleurs, les personnes participant à la réalisation des recherches biomédicales (promoteurs et investigateurs) peuvent voir leur responsabilité civile, pénale, ou disciplinaire engagée.

4.1 Les règles d'assurance

L'article L. 1121-10 CSP énonce que " *la recherche biomédicale exige la souscription préalable, par son promoteur, d'une assurance garantissant sa responsabilité civile telle qu'elle résulte du présent article et celle de tout intervenant, indépendamment de la nature des liens existant entre les intervenants et le promoteur* ".

Cette obligation de souscription d'une assurance est d'ordre public. L'Etat peut avoir la qualité de promoteur. Dans ce cas, il n'est pas tenu de souscrire une assurance.

Concernant l'AP-HP, les règles d'assurance qui s'appliquent à la recherche biomédicale se distinguent de celles de la responsabilité médicale en général. En effet, si l'AP-HP a obtenu une dérogation à l'obligation d'assurance en matière de responsabilité médicale par l'**arrêté du 3 janvier 2003** pris en application de l'article L. 1142-2 du code de la santé publique et relatif à l'exonération de certains établissements publics de santé de l'obligation d'assurance (et demeure donc son propre assureur), celle-ci n'existe pas en ce qui concerne spécifiquement la responsabilité liée aux recherches biomédicales. Par conséquent, l'AP-HP est tenue de souscrire une police d'assurance promoteur de recherche biomédicale sous la forme d'un marché.

4.2 Les régimes de responsabilité

4.2.1 La responsabilité pénale

Sont concernés les promoteurs et/ou investigateurs de la recherche biomédicale.

Les articles L. 1126-1 et L. 1126-3 CSP punissent de 3 ans d'emprisonnement et de 45 000 euros d'amende le fait de :

- pratiquer une recherche biomédicale sans avoir recueilli le consentement des personnes qui se prêtent à cette recherche, ou d'avoir pratiqué la recherche alors que ce consentement a été retiré (article L. 1126-1 CSP) ;
- effectuer une recherche biomédicale en contradiction avec les règles spécifiques concernant les femmes enceintes, parturientes ou qui allaitent, les personnes privées de liberté, les mineurs, les majeurs protégés, les personnes séjournant dans un établissement sanitaire ou social et les malades en situation d'urgence (article L. 1126-3 CSP) ;
- effectuer une recherche biomédicale sans avoir préalablement informé le sujet de la recherche conformément aux dispositions de l'article L. 1122-1 CSP (article L. 1126-3 CSP) ou, en cas d'urgence, les membres de sa famille ou la personne de confiance.

Les articles L. 1126-5 et L. 1126-6 CSP punissent d'un an d'emprisonnement et de 15 000 euros d'amende le fait de :

- effectuer une recherche biomédicale sans avoir obtenu l'avis du comité de protection des personnes (article L. 1126-5),
- ne pas respecter l'interdiction pour une personne de participer à plusieurs recherches biomédicales (article L. 1126-5 CSP),
- ne pas respecter une interdiction ou une suspension décidée par le Ministre de la Santé (article L. 1126-5 CSP). Dans ces cas, la compagnie d'assurance qui couvre la recherche peut se retourner contre l'investigateur ou le promoteur,
- Pour un promoteur, d'initier une recherche biomédicale sans assurance garantissant sa responsabilité civile (article L. 1126-6 CSP).

4.2.2 La responsabilité disciplinaire

Les promoteurs et investigateurs mettent en œuvre une recherche biomédicale et engagent leur responsabilité disciplinaire dès lors qu'ils violent les dispositions du code de déontologie médicale (désormais inséré dans le code de santé publique aux articles R. 4127-1 et suivants), les recommandations de bonnes pratiques ainsi que les dispositions énoncées par la [loi du 9 août 2004](#) (consentement, information des personnes qui se prêtent aux recherches, conditions de mise en œuvre d'une recherche biomédicale, ...).

4.2.3 La responsabilité civile

Le promoteur d'une recherche biomédicale a l'obligation de souscrire une assurance responsabilité. La [loi du 9 août 2004](#) unifie le régime de responsabilité du promoteur alors que précédemment, en fonction de la distinction aujourd'hui disparue entre recherche sans bénéfice individuel et avec bénéfice individuel, il existait respectivement soit une responsabilité de plein droit, soit une responsabilité présumée. Désormais, seul le régime de la faute présumée s'applique (article L. 1121-10 CSP).

Cependant, le promoteur ou tout intervenant peuvent s'exonérer en prouvant que " *le dommage n'est pas imputable à sa faute* " (article L. 1121-10 CSP).

Toutefois, ils ne peuvent s'exonérer en démontrant la faute d'un tiers ou le fait que le sujet à la recherche s'est retiré volontairement de la recherche après y avoir consenti.

Enfin, l'article L 1142-3 CSP permet aux personnes qui subissent des dommages dans le cadre des recherches biomédicales de :

- faire valoir leurs droits auprès des commissions régionales de conciliation et d'indemnisation chargées de faciliter le règlement amiable des litiges entre usagers et professionnels de santé
- être indemnisées par l'office national d'indemnisation des accidents médicaux, des affections iatrogènes et des infections nosocomiales dès lors que la responsabilité du promoteur n'a pas pu être engagée sur le fondement de l'article L. 1121-10 CSP.