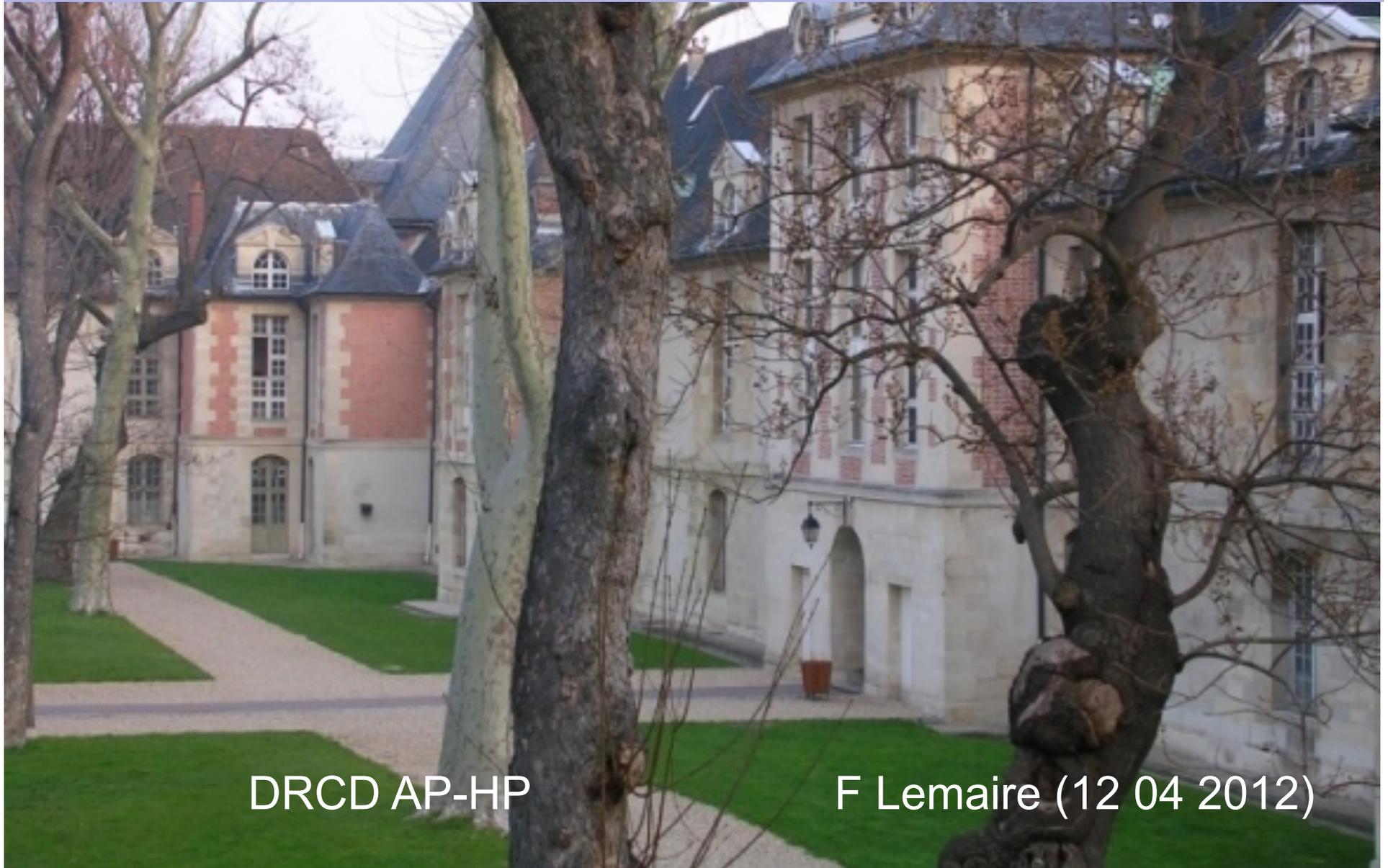


De la loi Huriet à la loi Jardé



DRCD AP-HP

F Lemaire (12 04 2012)

Les origines de la loi Huriet (1988)

- les BPC de la DPhM (1987) :
- les « affaires » d'Amiens (Pr A. Milhaud) : le besoin de protection des personnes ; le rapport du CE, de l'éthique au droit (Guy Brabant) 1986
- la légalisation des essais médicamenteux de phase 1 (les pharmacologues): l'organisation/autorisation de la recherche (industrie Pharma; les pharmacologues)

Les bonnes pratiques cliniques (BPC) (1987)

Une publication du ministère de la santé (DPhM), à l'initiative de Jacques Dangoumau, à partir des GCP US :

1. objectif : assurance de la qualité
2. définitions du promoteur, de l'investigateur, du « moniteur » (ARC), du protocole, du CRF
3. consultation d'un « Comité d'éthique de la recherche » ; avis sur les modifications du protocole
4. l'investigateur transmet au promoteur les « évènements critiques » au promoteur
5. le promoteur notifie les EIG au CrPV (à l'époque, national)
6. le promoteur responsable du respect des obligations réglementaires
7. consentement des participants ; par écrit seulement lorsque sans « objectif thérapeutique direct »
8. qualité du recueil des données : l'investigateur ; mais « visite de contrôle de qualité » (promoteur ?)
9. l'investigateur rédige un rapport final
10. l'analyse statistique des données assurée par le promoteur ou l'investigateur

L'inviolabilité du corps humain (CC L.16-3)

- Nul ne peut porter atteinte au corps d'autrui
- En médecine: seul le privilège thérapeutique le permet
- **Avant 1988**, la recherche est tolérée dans le droit français tant qu' elle se dissimule derrière le soin...ce qui ne tient pas pour les phases 1, ou toute recherche sur “volontaire sain”
- De cette origine “pénale” de la loi de 1988 reste une définition de la recherche biomédicale comme liée à l' atteinte au corps

L'inviolabilité du corps

Dominique Thouvenin

Consentement éclairé et recherche clinique (Flammarion ed. 1994)

« L'intervention sur le corps des patients est légitimée par l'intérêt thérapeutique et non par leur consentement »

Colloque organisé par Claude Huriet au Sénat le 11 décembre 2008 pp40-43

« ...la loi...ne régit une pratique de recherche que si celle ci porte sur le corps de la personne dans une visée d'amélioration des connaissances...

...une activité de recherche biomédicale, celle-ci désignant l'utilisation du corps humain dans une finalité qui n'est pas celle de son intérêt, mais le développement des connaissances biologiques. »

1988: la loi Huriet-Sérusclat

1. Autorisant/organisant la recherche sur l'homme
2. Avis d'un comité éthique de la recherche (CCPPRB)
3. Information de l'autorité compétente (AFSSAPS ou DGS)
4. Distinction investigateur /promoteur
5. Information /consentement
6. La distinction BID/SBID
7. Protection des populations vulnérables (mineurs, urgence, incapables, prisonniers...)
8. inscription à la SS, assurance obligatoire
9. Transmission des EIG à l'AC

Très vite, apparaissent des difficultés à la mise en œuvre de la loi, essentiellement dans certaines disciplines médicales, notamment la réanimation, la pédiatrie, la chirurgie, la radiologie...

Consultations de Claude Huriet

La plateforme des sociétés savantes (2001)

- 1. Procédure allégée pour la comparaison de procédures utilisées en routine**
- 2. Gratuité pour les médicaments expérimentaux avec AMM**
- 3 Procédure adaptée patient « hors d'état »**
- 4. Critique de la notion A et S BID**
- 5. supprimer l'interdiction des recherche SBID si hors d'état (ou urgence)**
- 6. Information a posteriori des participants**

Mission Lemaire sur la révision de la loi Huriet Bernard Kouchner (2001) à JF Mattei (2003)

1. La mission révision de la loi Huriet FL (2001-2)

Recommandations

- a. aligner le champ de la transposition de la directive 2001/20 à celui de la loi Huriet
- b. suppression distinction A et S BID ; balance risque/bénéfice
- c. autoriser le représentant du patient « hors d'état » (famille) à autoriser la recherche
- d. dérogation à l'obligation de fourniture gratuit du médicament de l'essai, si promoteur non commercial
- e. modalité du consentement à la recherche en génétique
- f. avis du CPP sur la nécessité ou non du DSMB
- g. information a posteriori des participants d'un essai
- h. registre d'accès public
- i. clarifier le rôle du CCTIRS ; procédures simplifiées
- j. coordination des comités de protection
- k. groupe d'experts à la DGS

La révision de la loi Huriet (1988) : contestée...

Dans la Croix du 26 avril 2004, une interview de Claude Huriet, qui dénonce le « sabotage » de (sa) loi:

« ...Les dispositions envisagées ne sont pas assez protectrices. Je reste opposé à ce que l'on puisse faire des essais sur des gens hors d'état d'y consentir. Il y a un glissement dangereux. Ce n'est pas assez bien défini, pas assez encadré. La notion de balance bénéfice / risque n'a pas de sens... »

De la loi Huriet (1988) à la loi de santé publique (2004)

**Laquelle transpose en droit national la directive
européenne 2001/20/CE +++**

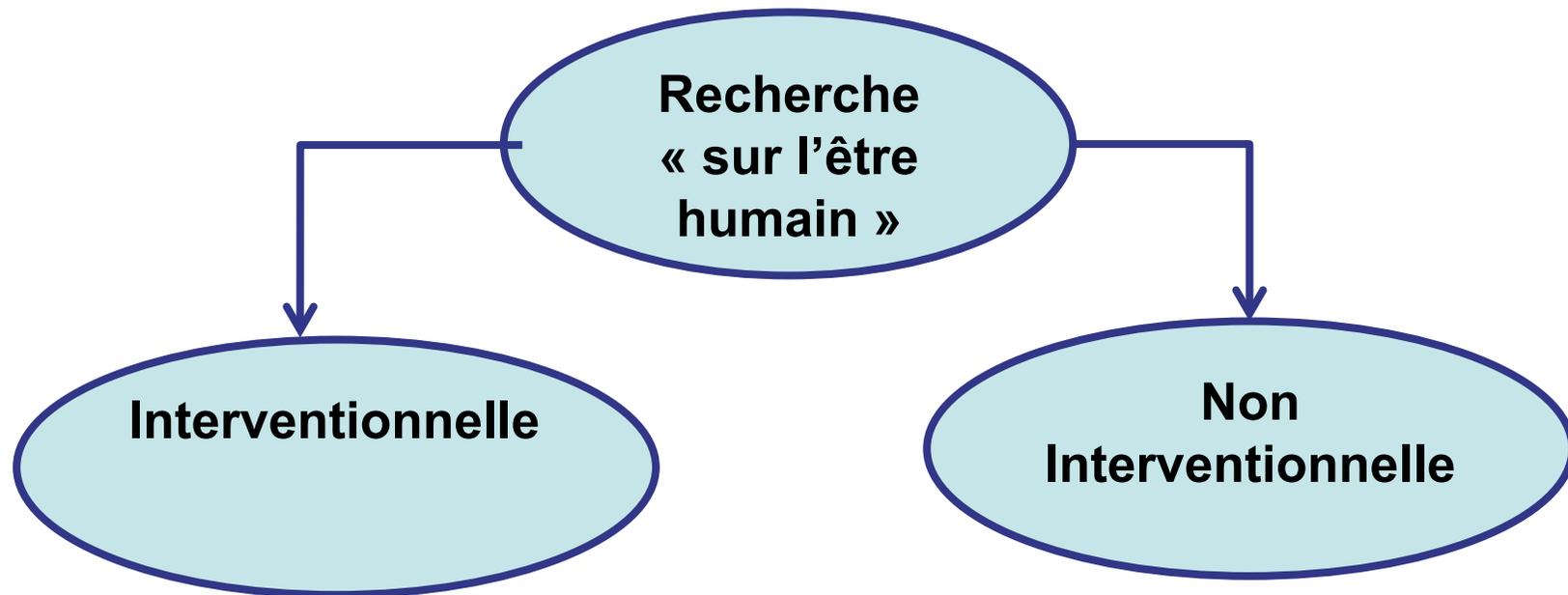
De la loi Huriet à la loi de santé publique de 2004 (1)

- abandon de la distinction recherche avec et sans BID; balance risque/bénéfice**
- procédure d'autorisation renforcée; vigilance contrôlée par l'autorité compétente (AFSSAPS)**
- rôle central du promoteur (DRC)**
- une procédure allégée pour les recherches sans risque (« portant sur les soins courants »)**

De la loi Huriet à la loi de santé publique de 2004 (2)

- CPP : avis favorable obligatoire; parité médical/ non médical; représentants des associations; périmètre élargi: soins courants, collections biologiques
- Vigilance: EIG (SUSARs): déclarer les **inattendus**; rapport annuel des EIG **attendus (RAS)**
- Inscription obligatoire dans un registre public

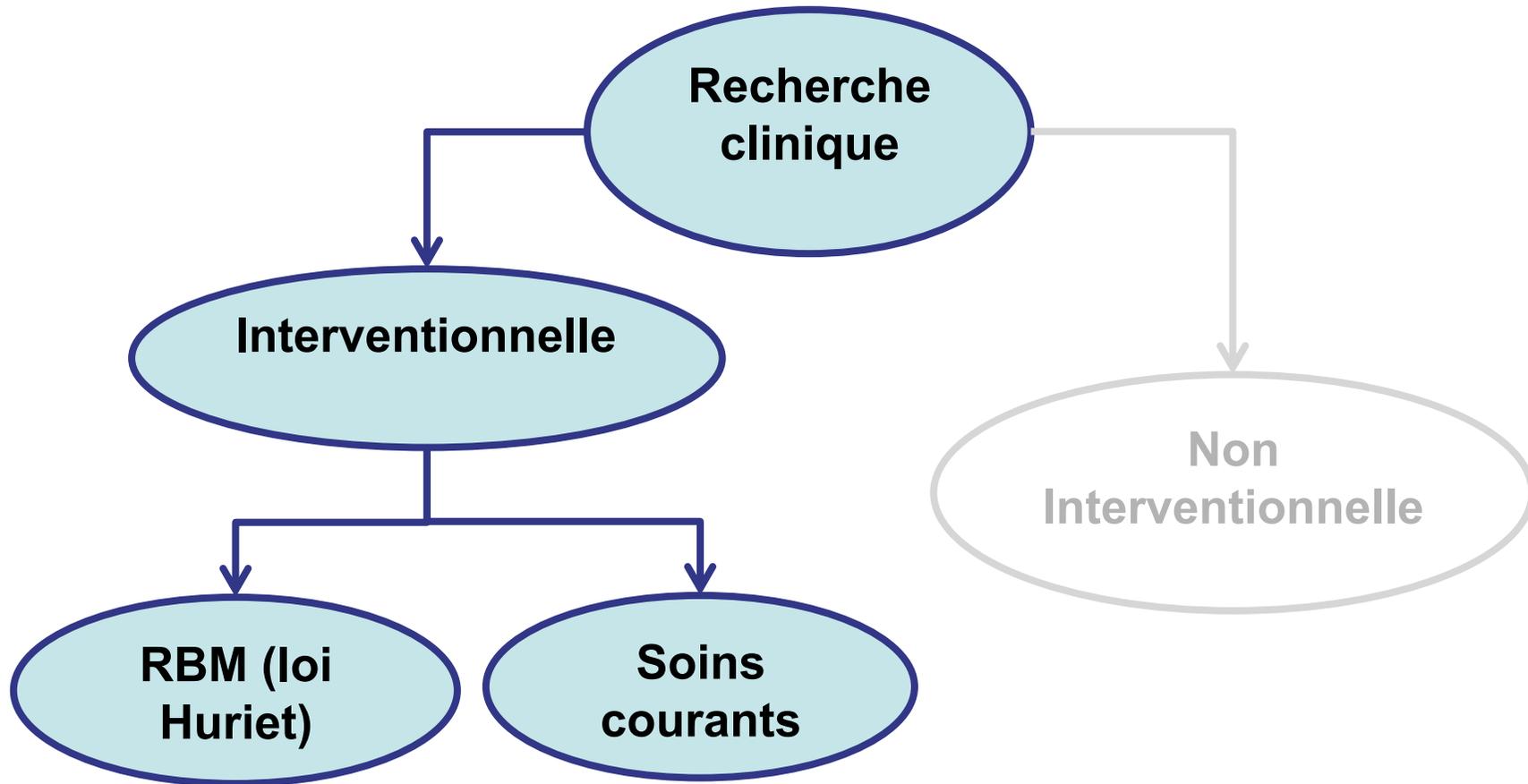
Recherche biomédicale: Classification 2001(directive) et 2004 (loi santé pub)



Qu'est ce qu'une intervention?

- une définition héritée de la directive 2001/20
- liée à la recherche, et non au soin
- modifie la prise en charge habituelle des patients
- quelle qu'elle soit :
 - majeure
 - ou mineure : randomisation, questionnaires, examens non invasifs,

Recherche clinique: classification



2009: le bilan des évolutions législatives de 2004

2009: le bilan des évolutions législatives de 2004 (et du décret de 2006) 1

- Renforcement de la protection des patients pour les recherches biomédicales (...et de la **lourdeur administrative !**)
- Mise en place d'une **procédure allégée** pour les recherches sans risque «...portant sur les soins courants »: en fait, insuffisamment allégée
- Identification des recherches **non interventionnelles**, laissées hors champ (directive)
- déficit de pédagogie de la révision de 2004

2009: le bilan des évolutions législatives de 2004 (et du décret de 2006) 2

Mais :

- **R. sur soins courants** : en fait, insuffisamment allégée (CNIL, coll. Biol.) ; mal comprise; périmètre trop restrictif
- **RNI** : les CPP ne donnent pas d'avis; pb +++ de publication (avis éthique obligatoire pour la soumission aux revues internationales)
- **collections biol** : pas harmonisation avec la loi bioéthique
- Etudes **génétiques** de patients DCDs : impossibles sans consentement (code civil)
- Hétérogénéité des **CPP**

Fallait il encore faire évoluer la loi?

ASSEMBLÉE NATIONALE

RAPPORT

FAIT

AU NOM DE LA COMMISSION DES AFFAIRES CULTURELLES, FAMILIALES ET SOCIALES SUR LA PROPOSITION DE LOI (n° 1372) de M. Olivier JARDÉ *relative aux recherches sur la personne*,
PAR M. Olivier Jardé,

« ...UN DISPOSITIF COMPLEXE ET INCOMPLET

Cette succession de textes a modifié par touches successives le droit applicable aux recherches sur l'être humain mais, faute de coordination entre certains et à défaut de vision d'ensemble, le dispositif est à la fois complexe et incomplet.

1. Des procédures longues et complexes

La communauté scientifique partage unanimement le constat d'une extrême complexité de la réglementation sur la recherche sur la personne. La lenteur des circuits administratifs, la multiplicité des guichets d'autorisation ou d'enregistrement constituent autant d'obstacles et de verrous pour la recherche clinique... »

Rapport d'Olivier Jardé à l'Assemblée nationale (13-1-09)

« ...Si les recherches peu ou pas interventionnelles ne semblent pas présenter de risque particulier pour la santé, elles n'en mettent pas moins à contribution **une personne**. Ce n'est donc pas seulement son intégrité corporelle qu'il s'agit de protéger, mais les autres aspects concernés par son inclusion dans un processus de recherche : l'observation des réactions corporelles à un traitement ou à un acte médical suppose, par exemple, une **incursion dans la vie privée** du patient.

Stéphane Brissy (1) met ainsi en avant que « *la préservation de **l'autonomie** de la personne, et par là de sa dignité, suppose qu'elle puisse consentir à la recherche, et non seulement à l'acte de soins* ».

1. S Brissy, la Gazette du palais 28 décembre 2008

La loi Jardé

La loi Jardé (1)

Trouver un véhicule législatif ?

La loi HPST (projet de loi) : novembre 07 - septembre 08

Qui écrit la loi?

La DGS (les « services » : la DGS)

L'AFSSAPS,

consultation du MESR, de la CNIL...

contrôle du cabinet

Le choix du rapporteur : O Jardé, député de la Somme (NC)

Rôle du conseiller parlementaire

Franchir l'étape de la RIM (Matignon)

Echec !!

Sinon : Le Conseil d'Etat, L'inscription dans le calendrier parlementaire

La PPL Jardé (3)

Après le retrait du volet recherche dans la loi HPST, il faut trouver un autre véhicule législatif :

- La proposition parlementaire de loi (PPL) Jardé
- à l'initiative d'un député (de la majorité)
- avec l'aide des services de l'Assemblée (administrateur)
- contact cab, Matignon, Elysée

Inscription dans le calendrier:

niche des groupes parlementaires

- **1^{ère} lecture AN : le 22 janvier 2009**

La proposition de loi Jardé (4)

1. 1ère lect. Ass. Nationale le 22-01-09)

- Un cadre unique: la recherche sur la personne
- 3 catégories en fonction du risque
 - R interventionnelle
 - R interventionnelle avec risque négligeable (consentement libre, éclairé)
 - R non interventionnelle
- collections biologiques

Vote final : réserves du PS; contre : communistes

La PPL Jardé (2)

1^{ère} lecture Sénat 16 novembre 2009

Nombreux ajouts positifs:

- génétique (rapport CE)
- dérogation consentement si urgence vitale,
- pas de CCTIRS pour les RNI

Mais désaccords +++ :

- Commission CPP rattachée à la HAS,
- sa composition,
- tirage au sort des CPP
- Deux catégories : interventionnel, non interventionnel
- Consentement écrit pour groupe « risque minime »,
- Consentement un seul titulaire autorité parentale
- refus dérogation consent. pour les R épidémio,
- interdiction essais phases 1 en cancérologie

N About Sénat 2éme lecture (17 11 10)

Sur le tirage au sort des CPP

« ...Certes, la loi interdit théoriquement aux personnes exposées à d'éventuels conflits d'intérêts de participer aux délibérations. Pourtant, dans la pratique, les personnes en question ne s'en retirent jamais, elles ne s'excluent jamais d'elles-mêmes de l'étude des dossiers des CPP. (*Mme le rapporteur acquiesce.*)

Or la proximité pourrait être de nature à accroître ces risques de conflits d'intérêts... »

Sénat 2ème lecture (17 11 11): sur le tirage au sort des CPP

JP Godefroy « ... À mon sens, il serait tout de même un peu curieux que le promoteur puisse choisir celui qui va juger son projet au regard de la protection de la personne. Quand il se présente à un examen, que je sache, un candidat ne choisit pas son examinateur ! ... »

Fr Autain : « ...Se pose aussi le problème qu'a évoqué M. About, celui des liens d'intérêts... En réalité, si les promoteurs ont tendance à choisir toujours les mêmes CPP, c'est à cause, non pas de la compétence, mais de la complaisance de ces derniers vis-à-vis des programmes de recherche qu'ils mettent en œuvre. Et si nous tenons à ce que ce choix soit aléatoire, c'est précisément pour éviter cette connivence et cette proximité... »

La PPL Jardé (2)

- **2^{ème} lecture AN : avril 2010**
 - Rétablissement texte initial : unanimité
- **2^{ème} lecture Sénat : décembre 2010**
unanimité

MT Hermange

Si échec des deux lectures de la loi : commission mixte paritaire (CMP)

- **CMP: initialement prévue le 3 mars 2011**
- **repoussée au 17 01 2012 : Pourquoi ?**
- **Officiellement (dépêche APM du 15 03) : MT Hermange dit :
« On a indiqué à notre commission que ce report serait motivé par le dépôt imminent d'une directive européenne... »**

Mais à cette date (septembre) , rappelle l'APM, des élections sénatoriales auront lieu et le siège de MT Hermange est concerné...

La PPL Jardé (3)

Loi bioéthique 2011

- *Amendement sénat1 : MT Hermange (8 04 11); AN2 (31-05); sénat 2 (9-06)*
- *CMP (15-06): amendement de suppression*

La proposition parlementaire de loi (O Jardé) 2

Loi Jardé

- CMP tenue finalement le **17-01-12**
- vote AN : 26-01-12
- vote Sénat : 21-02-12
- Promulgation : 5 mars 2012,
- Publiée au JO le 6 mars

Pas applicable avant la parution des décrets

La loi Jardé (3)

Pourquoi une telle lenteur (4 ans)?

- du *projet* à la *proposition* de loi
- navette parlementaire « normale » : 2 lectures dans chaque chambre, 1 CMP
- un affrontement non pas droite / gauche, mais AN / sénat
- conservateurs versus réformateurs,
- un débat très idéologique : droits des personnes, protection, sécurité, autonomie

La loi Jardé

1. un cadre unique pour la « recherche **impliquant** la personne humaine » ;
2. Avec un socle réglementaire commun:
 - 1.avis CPP,
 - 2.Promoteur obligatoire
3. **3 catégories selon intervention et niveau de risque**
nombreuses adaptations modalités consentement
4. Clarification/simplification R. sur soins courants
5. Avis CPP pour RNI; suppression avis CCTIRS
6. Clarification collections;
7. génétique sujets DCD: possible sur avis CPP
8. Commission nationale des CPP

La loi Jardé

La recherche **impliquant** la personne

Le nouveau paradigme: l'adaptation de la contrainte réglementaire au niveau de risque

Trois catégories:

- R. interventionnelles (ex RBM)
- R. interventionnelles avec risque minime (ex soins courants)
- R. non interventionnelles (observationnelles)

Rapport d'Olivier Jardé à l'Assemblée nationale (13-1-09)

« ...Celles-ci seront désormais distinguées selon un seul critère, celui de **l'intervention**. La notion d'intervention s'entend comme ce que **la recherche va ajouter ou retrancher à la prise en charge habituelle des patients**. Le pivot central est cette notion de pratique habituelle, à laquelle il faut confronter les différents éléments d'un protocole de recherche. Deux questions devront toujours être posées : y a-t-il une modification de la prise en charge du malade ? La recherche ajoute-t-elle des examens ou des procédures qui sans elle n'auraient pas été mis en œuvre ? C'est la **graduation** de ces interventions qui distinguera désormais les différentes catégories de recherche... »

Loi Jardé :

1. R interventionnelles

CSP Article L.1121-1

« 1° Les recherches interventionnelles, qui comportent une **intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle ...** »

Loi Jardé

1. Recherche interventionnelle

Loi Huriet (+ dir. 2001/2001/20)

- médicaments;**
- pratiquement non modifiée;**
- consentement écrit**

Loi Jardé

2. R avec risque minime (*ex soins courants*)

- périmètre élargi ; disparition mention « soins courants »
- toujours **impossible si médicaments**
- consentement « *exprès* »
- soumission au CCTIRS, à voir avec la CNIL ,
possibilité Mr 001
- coll biol : déclaration au MERS à la fin de l'essai si
conservation
- liste publiée par arrêté
ex USA

Définition du « minimal risk » Procédures de l'OHRP (1)

1) Clinical studies of drugs and medical devices only when condition (a) or (b) is met.

(a) Research on drugs for which an investigational new drug application (21 CFR Part 312) is not required.

(b) Research on **medical devices** for which (i) an investigational device exemption application (21 CFR Part 812) is not required; or (ii) the medical device is **cleared/ approved for marketing and the medical device is being used in accordance with its cleared/approved labeling.**

Définition du « minimal risk »

Procédures de l'OHRP (3)

2) Collection of blood samples by finger stick, heel stick, ear stick, or venipuncture as follows:

- (a) from healthy, nonpregnant adults who weigh at least 110 pounds. For these subjects, the amounts drawn may not exceed **550 ml in an 8 week** period and collection may not occur more frequently than 2 times per week; or
- (b) from other adults and children², considering the age, weight, and health of the subjects, the collection procedure, the amount of blood to be collected, and the frequency with which it will be collected. For these subjects, the amount drawn may not exceed the lesser of **50 ml or 3 ml per kg in an 8 week period** and collection may not occur more frequently than 2 times per week.

2.R avec risque min

Consentement

Consentement libre, éclairé et *exprès*:

Selon la convention d'Oviedo (rapport explicatif, art 5-37):

- peut être écrit ou **oral**
- dans ce cas **documenté** au mieux par écrit (dossier médical)

2. R avec risque min

Une nouvelle catégorie de R (épidémiol)

Au sein des R avec risque minime, les R épidémiologiques interventionnelles (en population), souvent par cluster

Art. L. 1122-1-3. –

En cas de recherches impliquant la personne humaine mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 dont les **exigences méthodologiques ne sont pas compatibles avec le recueil du consentement** dans les conditions prévues au deuxième alinéa de l'article L. 1122-1-1, le protocole présenté à l'avis du comité de protection des personnes concerné peut prévoir que ce **consentement n'est pas recherché** et que l'information prévue à l'article L. 1122-1 est **collective**.

« Aucune recherche mentionnée au premier alinéa ne peut être pratiquée sur une personne lorsqu'elle s'y est opposée. » ;

3. R non interventionnelles

1. même définition que la directive 2001/20 et la loi de 2004
2. **avis du CPP**
3. nécessité de désigner un promoteur
4. notification à l'AFSSAPS (résumé + avis CPP)
5. plus de soumission au CCTIRS, mais maintien de la demande d'autorisation à la CNIL
6. La CNIL garde un droit de saisine et peut solliciter le CCTIRS

Loi Jardé

Adaptation du consentement

1. risque minime : exprès

2. épidémiologie interventionnelle (par ex: clusters) : dérogation au consentement, info « collective »

3. urgence « vitale » : dérogation possible au consentement des proches, de la famille si présente

4. risque minime pédiatrie: un seul parent possible si

- risque minime
- autre parent pas là
- pas enfant « sain »

5. R génétique sur prélèvements issus de personnes DCD: possible sans consentement, dérogation accordée par le CPP

Loi Jardé

CPP

1. Distribution des dossiers par tirage au sort:

- applicable juillet 2014
- possible au sein de l'inter région (décret) ?

2. RNI: avis sur la protection des données

- une compétence nouvelle
- nécessitera une formation spécifique
- la CNIL garde un droit de saisine et peut solliciter l'avis du CCTIRS

Une Commission nationale de coordination des CPP

- 1. Placée au ministère de la santé (DGS)**
- 2. Missions**
 - 1. Coordination, harmonisation, évaluation des CPP**
 - 2. Soumission des projets : désignation du CPP (tirage au sort)**
 - 3. Élaboration de recommandations pour le ministre**
 - 4. Consultée sur lois décrets concernant recherche**
- 3. Composition (n = 21)**
 - un tiers collège 1 des CPP**
 - un tiers collège 2**
 - un tiers PQ nommés par le ministre**
- 4. Président : Nommé au sein des PQ**

La PPL Jardé

Un rôle accru pour les CPP

Des missions élargies

- 1. Un avis obligatoires sur les R observationnelles**
- 2. Comprenant un avis sur la protection des données**
- 3. et sur les R avec risque minime**
- 4. Un avis sur**
 - 1. 1 ou 2 parents**
 - 2. Affiliation SS (dérogation)**
 - 3. Consentement des proches en cas d'urgence « vitale »**
 - 4. Les recherches dans les pays non UE si promoteur français**
 - 5. Dérogation consentement si R génétique sur prélèvements issus personne DCD**

CPP: une nouvelle mission, la protections des données individuelles

. Suppression de l'obligation de soumettre les RNI à l'avis du CCTIRS avant le passage à la CNIL

. Les CPP en sont chargés :

Nouvel article L 1113-7 : « — la méthodologie de la recherche au regard des dispositions de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, la nécessité du recours à la collecte et au traitement de données à caractère personnel et la pertinence de celles-ci par rapport à l'objectif de la recherche, préalablement à la saisine de la Commission nationale de l'informatique et des libertés. »

Collections de prélèvements, produits du corps humain 1

- Séparation claire de la déclaration de l' « activité de prélèvement... » d'un organisme de recherche
- de l'avis du CPP sur les collections (pertinence scientifique et éthique, information/consentement ?)
- Extension aux trois catégories de recherche des dispositions concernant l' ex RBM (pas de déclaration de la collection au MESR avant la fin de la recherche)

Collections biologiques: prélèvements & produits du corps humain

Art L.1123-7

« Le comité rend son avis sur..., notamment:

La pertinence scientifique et éthique des projets de constitution de collections d'échantillons biologiques au cours des recherches impliquant la personne humaine... »

Art L. 1243-3

« Tout organisme qui en fait la **déclaration préalable** auprès du ministre chargé de la recherche peut...assurer la préparation et la conservation des tissus et cellules...

Par dérogation aux alinéas précédents, les activités prévues au premier alinéa (*la déclaration au MESR*) exercées dans une recherche impliquant la personne humaine sont régies par dispositions spécifiques à ces recherches... »

Contrôle qualité : Accès dossier médical

- Possible pour les « ...personnes mandatées à cet effet par le promoteur » (= les ARCs)
- pas de consentement de la personne concernée, info + possibilité d'opposition

Loi Jardé : autres

- **Autorisation de lieu pour les phases 1 obligatoire aussi pour les services hospitaliers (cancéro, hémato)**
- **avis du CPP pour les recherches menées dans les pays non UE**
- **investigateur « principal » (oublié en 2004)**
- **recherches 2° et 3° peuvent être menées par une « personne qualifiée »**
- **médicaments exp dans le cadre de l'AMM : financement par l'AM si « finalité non commerciale »; remboursement si changt de finalité**

Loi Jardé : conclusions

1. Le processus législatif, la navette (4ans !)
2. Au paradigme ancien, l'inviolabilité du corps, et sa conception pénale de la législation sur la recherche
3. se substitue maintenant une acception plus large, élargie aux recherches à risque minime et observationnelle (atteinte au corps et à l'**autonomie** des personnes)
4. Une législation moins centrée sur le médicament (mais directive européenne +++), prenant en compte la totalité de la recherche, notamment « académique »
5. Rôle accru des CPP