

**La transformation des comités consultatifs de protection
des personnes en matière de recherche biomédicale
(CCPPRB) en comités de protection des personnes (CPP)
en application de la loi du 9 août 2004**

TOME I/II – RAPPORT

Rapport présenté par :

*Mme Christine D'AUTUME, Mme Bernadette ROUSSILLE
et M. le docteur Pierre ABALLEA
Membres de l'Inspection générale des affaires sociales*

*Rapport n° 2005 125
juillet 2005*

Par lettre de mission du ministre de la santé et de la protection sociale du 21/12/2004 l'Igas a été chargée "d'établir un état des lieux du dispositif actuel des « CCPPRB », recensant notamment les forces et les faiblesses de son fonctionnement, de son financement et de sa gestion au regard du nouveau rôle que leur confie la loi. La mission devra proposer des recommandations adaptées sur les évolutions à promouvoir afin que les nouveaux comités de protection des personnes puissent mener à bien et de manière efficiente l'ensemble de leurs nouvelles missions énumérées par la loi relative à la politique de santé publique."

La mission, constituée de trois inspecteurs, Mesdames Christine d'Autume et Bernadette Roussille et Mr Pierre Aballéa, a procédé à des enquêtes sur place auprès de 7 comités dans cinq régions. Elle a adressé à l'ensemble des 48 comités un questionnaire de type financier et pu exploiter 37 réponses complètes. Elle a rencontré l'essentiel des intervenants en matière de recherche biomédicale : le syndicat des entreprises pharmaceutiques (LEEM), des promoteurs publics, toutes administrations concernées et certaines associations de malades. Elle a organisé deux journées de travail avec la conférence nationale des CCPPRB et des représentants de comités dont une pour présenter ses premières conclusions et propositions.

Ses principales conclusions sont les suivantes :

1. Les CCPPRB sont placés dans un environnement où leur place n'est pas claire et où la tutelle ne leur procure pas suffisamment d'assistance.

- Le dispositif de régulation des recherches est enchevêtré, mal séquencé et le positionnement des CCPPRB n'y est pas clair.

Selon la nature de la recherche biomédicale, ce sont deux autorités compétentes – DGS ou AFSSAPS, - qui délivrent leur feu vert et désormais leur autorisation. L'AFSSAPS et la DGS ont des conceptions différentes de l'étendue du contrôle à exercer sur les projets de recherche. Les rôles respectifs des autorités compétentes et des comités en matière de contrôle à exercer sur les projets ne sont par ailleurs pas définis clairement. Les promoteurs ayant dorénavant la possibilité de saisir de manière parallèle, et non plus séquentielle, les comités et l'autorité compétentes, des prises de position incohérentes ou contradictoires risquent de se développer. Des effets de redondance ou de contradiction existent par ailleurs avec deux autres instances administratives qui interviennent dans le filtrage lorsque la recherche mobilise des données nominatives (CNIL et CCTIRS). Enfin, les projets font souvent l'objet en amont des CCPPRB de validations scientifiques multiples par des groupes d'experts mis en place par les promoteurs privés et publics.

Par ailleurs le dispositif des CCPPRB subit les conséquences de la faiblesse du ministère de la santé dans l'exercice de sa tutelle dans quatre domaines :

- * L'élaboration des textes et de la doctrine nécessaire à leur application ;
- * L'exercice de ses prérogatives relatives au fonctionnement des CCPPRB (nominations et remplacement des membres en particulier)
- * Le calibrage et le suivi des moyens budgétaires alloués aux comités ;
- * Le contrôle de la bonne application des mesures votées par le législateur pour assurer la protection des personnes qui se prêtent aux recherches biomédicales.

2. Les CCPPRB ont joué un rôle important dans la prise en compte des impératifs éthiques mais leur plus-value est aujourd'hui plus difficile à déterminer et leur mode de fonctionnement reste artisanal et hétérogène

Le volume d'activité de ces instances, essentiellement composées de bénévoles est important : les 48 CCPPRB ont traité sur la période 2001-2003 une moyenne de 2 300 nouvelles recherches biomédicales (RBM) et 3 280 amendements de protocoles acceptés antérieurement. Ces nouvelles recherches biomédicales devaient inclure 555 010 personnes.

L'apport des comités a été essentiel, notamment dans la première période de leur existence, pour améliorer la qualité des projets soumis à déclaration par la loi Huriet, tant grâce à leur activité informelle de conseil aux investigateurs qu'au contrôle préventif exercé sur les projets. Il faut mettre également au crédit des CCPPRB, le rôle pédagogique qu'ils ont joué auprès des équipes de recherche biomédicales, vecteur d'une prise de conscience et d'une appropriation progressive des enjeux de la protection des personnes.

Mais les comités consacrent encore aujourd'hui un investissement important dans l'appui au montage de projets alors que leur plus-value dans le domaine qui leur est propre, la protection des personnes, est insuffisamment développée.

Par ailleurs, le dispositif apparaît encore aujourd'hui :

- * Précaire, en raison de l'absence de statut clair des comités mais aussi de l'absentéisme et des difficultés de remplacement des membres ainsi que de la modestie des moyens attribués ;
- * Insuffisamment rigoureux du fait de l'absence de définition claire de leur rôle mais aussi par manque de formalisation et de procédures internes ;
- * Hétérogène tant sur un plan quantitatif (charges d'activité et budgets) que sur le plan des modalités d'évaluation des recherches.

3. Or les nouveaux CPP sont confrontés à des enjeux majeurs : l'approfondissement du débat éthique et la professionnalisation.

- Le contexte social (montée des usagers et exigences accrues en matière d'éthique) et législatif (directive européenne et lois de 2004) appelle à la fois un approfondissement de la dimension éthique des comités et un renforcement de leur professionnalisation.

Alors que les instances d'expertise proprement scientifiques des projets se sont multipliés, les comités ont gardé une spécificité : le débat éthique. Irremplaçable, cette activité qui suppose un regard de la société civile, doit se placer au cœur de la mission des comités.

Ceci nécessite un effort de la part des administrations et des comités pour impliquer davantage la société civile dans sa participation aux CPP et dans son travail d'évaluation éthique des projets de recherche. La mission recommande d'abord de mettre à parité les collèges scientifique et société civile, et de limiter le nombre des membres pour favoriser leur participation active.

Il importe de donner des moyens particuliers à l'éthique de la discussion : cela signifie du temps et de la méthodologie. Le temps des bénévoles n'étant pas extensible, cela signifie que le volume d'activité des comités doit être maîtrisé et dans certains cas limité. Cela implique une répartition nouvelle du travail à l'intérieur du dispositif des comités.

- Le rôle des comités, transformés en CPP, devenant délibératif (un avis défavorable sur un projet en empêche désormais le lancement), avec un domaine de compétence élargi, une grande rigueur est désormais requise dans leur fonctionnement : régularité et traçabilité des activités du comité, adoption de méthodologies validées, du type démarche qualité pour l'évaluation des projets.

4. Sur la base de ces principes, il devient nécessaire de repenser l'ensemble du dispositif d'encadrement des recherches biomédicales dans notre pays. En ce qui concerne le dispositif particulier des CPP, la mission préconise la mise en place d'un véritable réseau organisé conciliant bénévolat et professionnalisation.

- Les CPP ne peuvent fonctionner correctement que si leur positionnement est clarifié et bien articulé avec celui des autres acteurs du dispositif pour contenir leur charge de travail. Il est nécessaire à cet effet de:
 - * Renforcer les exigences à l'égard des promoteurs, qui devraient notamment fournir systématiquement aux comités les éléments d'expertise leur permettant d'apprécier la validité scientifique des projets ; parallèlement, les comités devraient privilégier le recours à l'expertise externe lorsque des compléments d'analyse s'avèrent nécessaires
 - * Réaménager le dispositif général d'instruction des projets de recherche qui, on l'a vu, est partagé entre plusieurs décideurs :
 - Pour supprimer les redondances avec le CCTIRS, les CPP devraient se voir confier l'examen des projets de recherche au regard de la pertinence du traitement de données de santé identifiantes, jusqu'ici évaluée par le CCTIRS.
 - La dualité des autorités compétentes devrait être neutralisée pour les promoteurs : unification des procédures, des modalités de soumission et d'acquittement des droits. La mission IGAS se prononce pour une fusion, à moyen terme, des compétences entre la DGS et l'AFSSAPS, l'AFSSAPS devenant l'autorité compétente unique.
 - La répartition des rôles entre autorités compétentes et CPP doit être clarifiée : les CPP ont une responsabilité particulière en matière de protection des personnes, qui concerne en particulier leur information et leur consentement, et l'appréciation du caractère proportionné des risques et contraintes au regard des bénéfices potentiels du projet de recherche. L'expertise des risques incombe en revanche d'abord aux autorités compétentes.

Il convient donc d'établir entre les CPP et les autorités compétentes des protocoles de traitement des projets prévoyant notamment l'examen préalable par l'autorité compétente des projets de recherches les plus à risques, ainsi que pour les effets indésirables graves. Cela implique de mettre en place au plus vite un dispositif sécurisé d'échange de données informatisées, concernant notamment les modifications apportées aux protocoles et aux notes d'information, entre les CPP et les autorités compétentes

- * Renforcer la tutelle de la DGS et des DRASS : c'est essentiellement une question de moyens humains alloués à l'administration pour assurer sa capacité de pilotage et d'appui juridique auprès du réseau des CPP. Pour équilibrer le système d'encadrement des recherches médicales pratiquement exclusivement fondé sur le contrôle *a priori*, il est également nécessaire de mettre en place des programmes de contrôle du déroulement des recherches
- D'autres aménagements du dispositif des comités sont nécessaires, et pris en compte dans les scénarios d'évolution. Les points-clés qui les structurent sont les suivants :
 - * La question du statut du CPP: le statut actuel prévu par la loi n'apparaît suffisamment clair ni aux acteurs ni à l'administration. Après avoir examiné les avantages et inconvénients de plusieurs options possibles (commissions administratives, comités rattachés aux établissements publics hospitaliers, établissement public national ou autorité administrative indépendante, statut associatif), la mission IGAS se prononce pour le maintien du statut sui generis tel qu'il découle de la loi. Celui-ci apparaît comme le plus adapté dans le cadre actuel, à condition que la loi de simplification administrative apporte les précisions nécessaires à la formulation retenue par la loi du 9 août 2004 et que des statuts types et règlements intérieurs types soient pris par voie réglementaire.
 - * La politique d'indemnisation des membres. Pour garantir la qualité du débat éthique et favoriser l'implication active de tous les membres, notamment les membres de la société civile, la mission estime nécessaire d'ouvrir la possibilité d'une indemnisation forfaitaire en faveur des membres qui subissent une perte de revenus en s'engageant dans un CPP. Il est nécessaire par ailleurs de mettre en place un barème unique d'indemnisation des rapporteurs et des experts externes.
 - * La maîtrise du niveau d'activité de chaque CPP. La mission estime que le travail d'instruction des projets doit être réparti d'une manière plus égale entre les comités. Elle propose un chiffre moyen de 50 nouvelles recherches par an et par comité. Pour organiser cette mutualisation, la mission conseille d'élargir la compétence territoriale de chaque CPP à son interrégion de recherche clinique (il y en a 7 en France). Le décret d'application de la loi devrait permettre à un CPP saisi par un promoteur mais en surcharge d'activité de transférer le nouveau dossier dans les 48 heures à un CPP moins chargé de la région ou de l'inter région.

- * L'exigence d'une tête de réseau des CPP. Sa géométrie peut varier selon la solution retenue : entre un simple rôle de représentation et d'échanges (celui que joue actuellement la conférence nationale des CCPPRB) et des fonctions plus ambitieuses : rôle de centres de ressources, organisation de la formation des membres du CPP, production d'outils qualité, organisation de systèmes d'information partagés entre CPP, évaluation des comités. La mission estime nécessaire de la renforcer pour la mettre en mesure d'appuyer la professionnalisation des comités. Sa composition doit par ailleurs évoluer pour permettre la représentation de l'ensemble des catégories de membres des CPP.
- Sur ces bases, la mission retient quatre scénarios théoriques d'organisation et préconise un scénario fondé sur le statu quo aménagé, avec le maintien du statut *sui generis*, l'instauration de seuils d'activité autour de 50 dossiers de recherche par an et par comité et la mutualisation de leur gestion au sein d'interrégions, et enfin la mise en place d'une tête de réseau jouant un rôle d'animation et de coordination renforcé.

Ce scénario qui regroupe l'ensemble des préconisations de l'IGAS, finalisées autour du renforcement du débat éthique et de la professionnalisation, suppose un rebasage et une réorganisation des financements.

Cette remise à niveau représente un budget supplémentaire de 1,7 millions d'euros qui portent à 4,1 millions le coût du dispositif des CPP. Ceci suppose une augmentation des droits fixes payés par les promoteurs : la mission propose qu'ils soient portés, pour les projets de 1 450 à 2 180 euros pour les promoteurs privés et de 145 à 218 euros pour les promoteurs publics. Par ailleurs les amendements qui supposent un travail important, jusqu'ici non pris en compte, seraient soumis à une taxe de 218 euros pour les promoteurs privés et de 70 euros pour les promoteurs publics.

Le fond de concours par assimilation est appelé à disparaître dans le cadre du nouveau régime LOLF au début 2006. La mission appuie l'initiative de la DGS en vue de confier à l'AFSSAPS le soin de percevoir une taxe unique servant à financer le réseau des CPP et secondairement à financer les personnels dédiés à l'expertise des recherches à l'AFSSAPS. Cette réforme, qui présente l'avantage de la simplification des procédures pour les promoteurs et pourrait préfigurer le schéma d'autorité compétente unique que la mission appelle de ses vœux, ne devra pas toutefois conduire à remettre en cause les prérogatives de l'autorité ministérielle s'agissant de la définition et de l'allocation des moyens aux comités.

SOMMAIRE

PREMIERE PARTIE – LES CCPPRB : AU DELA D’UN ROLE HISTORIQUEMENT POSITIF, UN POSITIONNEMENT MAL DEFINI ET UNE VALEUR AJOUTEE DIFFICILE A ETABLIR..... 6

1.1	L’IMPACT DE LA MISE EN PLACE DES CCPPRB A ÉTÉ GLOBALEMENT POSITIF POUR LA RECHERCHE BIOMÉDICALE DEPUIS 1991	6
1.2	LE DISPOSITIF D’ENCADREMENT DES RECHERCHES BIOMÉDICALES EST COMPLEXE ET SA TUTELLE EST FAIBLE.....	8
1.2.1	<i>En amont des recherches, un maquis de filtres et des validations scientifiques multiples</i>	8
1.2.1.1	Les procédures de validation interne mises en place par les promoteurs	8
1.2.1.2	Les procédures de validation administrative.....	9
1.2.2	<i>La tutelle est faible</i>	13
1.2.2.1	L’insuffisance de l’appui juridique	13
1.2.2.2	Les limites de la tutelle administrative	14
1.2.2.3	Les difficultés de la tutelle budgétaire	15
1.2.2.4	La rareté des contrôles	18
1.3	LA VALEUR AJOUTÉE AUJOURD’HUI EST DIFFICILE A DÉTERMINER	19
1.3.1	<i>Les CCPPRB jouent un rôle important mais décalé vers une fonction d'appui aux projets</i>	19
1.3.1.1	Une activité soutenue.....	19
1.3.1.2	Une activité très variable selon les comités	20
1.3.1.3	Un investissement majeur dans l'appui au montage de projets	22
1.3.2	<i>La valeur ajoutée pour la protection des personnes est difficile à évaluer</i>	23
1.3.3	<i>Les modes de fonctionnement sont artisanaux</i>	24
1.3.3.1	Une qualité inégale des méthodes d’analyse des projets.....	24
1.3.3.2	Des conditions formelles de délibération qui manquent de rigueur	25
1.3.3.3	Une professionnalisation faible.....	26
1.3.3.4	Un certain isolement malgré l'existence de la conférence nationale des comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale	29
1.3.3.5	Un dispositif au coût modéré	30
1.3.3.6	En conclusion, le fonctionnement des CCPPRB apparaît précaire, insuffisamment organisé et hétérogène	32

SECONDE PARTIE - DEUX ENJEUX MAJEURS POUR LES CPP : LE DEBAT ETHIQUE ET LA PROFESSIONNALISATION..... 34

2.1	LE CONTEXTE GÉNÉRAL DE LA RECHERCHE BIOMÉDICALE APPELLE UN RENFORCEMENT DE LA DIMENSION ÉTHIQUE DE L’ACTIVITÉ DES CPP.....	34
2.1.1	<i>La protection des personnes n'est pas une finalité substantielle de la recherche biomédicale</i>	34
2.1.2	<i>La fragilité de la protection des personnes dans la recherche biomédicale est accentuée par des facteurs d'ordre sociologique</i>	35
2.1.3	<i>Une fragilité contre laquelle il est possible de lutter</i>	35
2.1.4	<i>Le rôle des comités de protection des personnes est central mais difficile</i>	36
2.1.4.1	La question des avis défavorables.....	37
2.1.4.2	La difficile émergence de l’argumentation éthique dans la construction des avis	37
2.1.4.3	La question posée par la pertinence pour la santé publique de certaines recherches.....	39
2.2	LA DIRECTIVE EUROPÉENNE ET LES LOIS DE 2004 EXIGENT UN DÉVELOPPEMENT DE LA PROFESSIONNALISATION DES CPP.....	40
2.2.1	<i>Les comités deviennent des organes délibératifs</i>	41
2.2.2	<i>Leur champ de compétence est élargi</i>	42
2.2.3	<i>A l'intérieur du champ traditionnel, leur mission est étendue, avec une orientation éthique renforcée</i>	43
2.2.4	<i>Des délais plus exigeants</i>	44
2.3	LES IMPLICATIONS DE LA PRISE EN COMPTE DE CES FINALITÉS SUR LES CPP.....	44
2.3.1	<i>Renforcer la société civile au sein des C.P. P.</i>	44
2.3.1.1	Pour une implication forte des membres de la société civile	45
2.3.1.2	Donner des moyens à l'éthique de la discussion	48
2.3.2	<i>Maîtriser la charge de travail des CPP</i>	49
2.3.2.1	Tirer les conséquences de la priorité donnée à l'éthique de la discussion	49
2.3.2.2	Contenir l'ensemble de la charge de travail des comités	50
2.3.3	<i>Renforcer la professionnalisation des CPP</i>	51
2.3.3.1	Garantir la régularité et la traçabilité des activités du comité	52
2.3.3.2	Améliorer la qualité du travail d'évaluation des projets.....	52

TROISIEME PARTIE - VERS UN DISPOSITIF ORGANISÉ AUTOUR DE LA PROTECTION DES PERSONNES.....	54
3.1 DES AMÉNAGEMENTS INCONTOURNABLES DOIVENT ÊTRE RÉALISÉS QUELQUE SOIT LE SCÉNARIO FINAL RETENU	54
3.1.1 <i>Réaménager le dispositif d'instruction des projets de recherche.....</i>	54
3.1.1.1 Renforcer la coopération entre les autorités compétentes	54
3.1.1.2 Articuler le rôle des CPP avec celui des autorités compétentes.....	55
3.1.1.3 Chaîner les interventions des CPP et de l'AFSSAPS.....	55
3.1.1.4 Simplifier l'expertise relevant de la CNIL et du CCTIRS	56
3.1.2 <i>Renforcer la tutelle de la DGS et des DRASS et le contrôle a posteriori.....</i>	57
3.1.2.1 Renforcer les ressources spécifiques allouées au pilotage du dispositif de protection des personnes se prêtant aux RBM en France.....	57
3.1.2.2 Mettre en place un dispositif de suivi et de contrôle de l'effectivité des protocoles autorisés par les CPP, les autorités compétentes et la CNIL	57
3.2 LES SCÉNARIOS D'ÉVOLUTION.....	58
3.2.1 <i>Les contraintes à prendre en compte</i>	58
3.2.1.1 Les contraintes liées aux objectifs retenus	58
3.2.1.2 Les contraintes institutionnelles.....	59
3.2.1.3 Les conséquences de la mise en place de la LOLF imposent de revoir les circuits de financement et de sécuriser les statuts des comités.....	59
3.2.2 <i>Le positionnement de la tête de réseau et la question du statut juridique des comités</i>	59
3.2.2.1 Le positionnement de la tête de réseau	59
3.2.2.2 La nécessité d'un statut juridique clair et complet pour les comités	60
3.2.3 <i>Les grands scénarios de référence</i>	63
3.2.3.1 L'intégration dans l'administration.....	63
3.2.3.2 La professionnalisation centralisée	64
3.2.3.3 Les statuts de droit privé.....	66
3.2.3.4 Le statu quo aménagé	67
3.3 LA PRÉCONISATION DE L'IGAS : UN RÉSEAU RENFORCÉ CONCILIANTE BÉNÉVOLAT ET PROFESSIONNALISATION	67
3.3.1 <i>Conserver le statut actuel en le complétant</i>	67
3.3.2 <i>Faire évoluer l'organisation et les pratiques afin de lisser les charges de travail entre les comités</i>	67
3.3.3 <i>Reconnaître la conférence nationale des CPP comme tête de réseau chargée de son animation.</i>	71
3.4 REBASER ET RÉORGANISER LES FINANCEMENTS DES CPP	72
3.4.1 <i>Remettre à niveau les moyens des CPP.....</i>	72
3.4.1.1 Une remise à niveau substantielle des moyens de fonctionnement des comités apparaît nécessaire indépendamment de leur transformation en CPP.....	72
3.4.1.2 La remise à niveau complémentaire nécessitée par les nouvelles dispositions législatives apparaît en définitive plus légère	73
3.4.1.3 Les allègements autorisés par la restructuration a minima du réseau	74
3.4.1.4 Le renforcement de la tête de réseau.....	75
3.4.1.5 La mise en place d'un fonds de modernisation.....	75
3.4.1.6 Le renforcement indispensable de la DGS à court terme	75
3.4.2 <i>Revoir le cadre de financement.....</i>	75
3.4.2.1 Le régime actuel de financement des CCPPRB.....	76
3.4.2.2 La mise en œuvre de la Lolf impose de modifier les procédures de financement des comités	77
3.4.2.3 Mettre en place une taxe unique pour financer le dispositif d'encadrement des recherches biomédicales	78
CONCLUSION GENERALE	82
LISTE DES RECOMMANDATIONS DU RAPPORT	83
LISTE DES ANNEXES	86

INTRODUCTION

La loi du 6 août 2004 relative à la bioéthique et surtout celle du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, transforment substantiellement les fonctions des comités de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB). D'une part le rôle des nouvelles instances, dénommées comités de protection des personnes (CPP), devient décisionnaire et non plus seulement consultatif, d'autre part leur champ de compétence est élargi¹. Les modifications ainsi apportées ont pour but d'assurer la conformité du dispositif français avec la directive européenne n° 2001/20/CE sur les essais cliniques de médicaments, mais visent aussi à adapter le dispositif législatif antérieur de protection des personnes dans la recherche biomédicale issu des lois « HURIET-SERUSCLAT » de décembre 1988².

Par lettre de mission du ministre de la santé et de la protection sociale du 21 décembre 2004, l'IGAS a été chargée *"d'établir un état des lieux du dispositif actuel des « CCPPRB », recensant notamment les forces et les faiblesses de son fonctionnement, de son financement et de sa gestion au regard du nouveau rôle que leur confie la loi. La mission devra proposer des recommandations adaptées sur les évolutions à promouvoir afin que les nouveaux comités de protection des personnes puissent mener à bien et de manière efficiente l'ensemble de leurs nouvelles missions énumérées par la loi relative à la politique de santé publique."*

La chef du service a désigné pour effectuer cette mission Mesdames Christine d'Autume et Bernadette Roussille et M. Pierre Aballéa, membres de l'Inspection générale des affaires sociales. La mission s'est déroulée de février à juin 2005.

La mission s'est attachée, dans un premier temps, à identifier l'ensemble des éléments de problématique déjà documentés. En effet, outre les rapports et débats parlementaires organisés à l'occasion de la refonte de la loi de 2004, plusieurs rapports de qualité ont été produits sur les forces et faiblesses des CCPRB ces dernières années³⁻⁴⁻⁵⁻⁶.

¹ Dans ce rapport, le terme de CCPPRB désigne les comités constitués sous l'emprise de la loi Huriet, tels qu'ils ont fonctionné dans le passé et tels qu'ils fonctionnent actuellement. Le terme de CPP désigne les comités assignés à la protection des personnes dans la recherche biomédicale tels qu'ils fonctionneront après parution du décret d'application de la loi et à l'expiration de la période transitoire fixé par celui-ci.

² Loi du 20 décembre 1988 sur la protection des personnes dans la recherche biomédicale, dite « loi HURIET-SERUSCLAT ».

³ F LALANDE & JP DARNIS, L'expérimentation sur l'Homme : la loi du 20 décembre 1988 modifiée dite loi Huriet. Bilan d'application et perspectives. Rapport SA/autorité compétente/EQ/91 n°93121. Tome 1 326 pages. Tome 2 131 pages et Tome 3 synthèse tomes 1 & 2. 50 pages.

⁴ J ROUESSE, Rapport au nom d'un groupe de travail sur l'encadrement législatif des recherches biomédicales chez l'homme à l'occasion de la transposition dans le droit français de la directive européenne, Bull. Acad. Natle Méd., 2003, 187, n°5. séance du 27 mai 2003.

⁵ C.HURIET Rapport d'information n°267 fait au nom de la commission des affaires sociales du Sénat sur le fonctionnement des comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale 89 pages + annexes.

⁶ F LEMAIRE, La protection des personnes qui se prêtent à la recherche médicale : de la loi Huriet à la directive européenne. Rapport au ministre de la santé 2002

La mission a pu disposer également de plusieurs travaux récents produits par les acteurs des CCPPRB eux-mêmes⁷⁻⁸, et notamment une thèse de médecine bâtie dans le cadre d'un projet hospitalier de recherche clinique qui analyse « de l'intérieur » le discours et le fonctionnement de vingt CCPPRB (PHRC 1998)⁹. Elle a pu consulter également des travaux plus ciblés : universitaires¹⁰ ou études sur commande de différentes institutions publiques¹¹⁻¹²⁻¹³⁻¹⁴ et privées¹⁵.

La mission s'est attachée ensuite à comprendre les rôles et évolutions principales des principaux acteurs nationaux de la recherche biomédicale : autorités compétentes DGS et AFFSaPS, représentants des principaux promoteurs de recherche privée (LEEM) et publique (délégation à la recherche clinique de AP-HP, des Hospices civils et de l'INSERM), associations d'usagers enfin.

Le réseau actuel des CCPPRB repose sur 48 comités en France, réunis pour la plupart au sein d'une conférence nationale des comités de protection (CNCP). Ce réseau traite chaque année environ 2200 projets de nouvelles recherches. Compte tenu des informations bibliographiques, la mission a rencontré un échantillon limité de sept CCPPRB choisis principalement en raison de leur volume d'activité dans le but de confirmer les principaux constats déjà faits et creuser les propositions d'évolution possible¹⁶. Elle a rencontré également les acteurs des DRASS chargés de la tutelle locale. Les comptes-rendus des entretiens sont détaillés en annexe.

Un questionnaire général destiné à l'ensemble des CCPPRB a été adressé et exploité afin d'estimer au plus près les charges réelles d'exploitation des comités afin de bâtir les propositions de financement¹⁷. Ses principaux résultats sont détaillés en annexe. La mission a bénéficié enfin des résultats d'une enquête conduite début 2005 par la conférence nationale des comités de protection des personnes (CNCP) auprès de ses membres¹⁸.

⁷ COLIN et al. La loi Huriet un cadre pour l'innovation chirurgicale ? Evaluation de la loi Huriet en chirurgie PHRC 1998 Délégation régionale de la recherche clinique CHU de Brest.

⁸ CHAPUIS et al. Devenir des protocoles de recherche en France après avis favorable des CCPPRB (étude nationale sur les protocoles approuvés en 1994). Principaux résultats. juin 2003.

⁹ I FAURIEL Légitimité des avis rendus par 19 CCPPRB : études de leur fonctionnement respectif, des concepts utilisés et des types d'éthique de la discussion employée". Directeur de thèse : professeur Christian Hervé. 2004, 406 pages.

¹⁰ L ZANETTI et activité libérale « Evaluation de la performance d'un outil de d'assurance qualité des protocoles institutionnels » Thérapie 2005 sous presse

¹¹ I DURAND-ZALESKI, P AMIEL, A FAGOT-LARGAULT et al. Etude sur le déroulement des recherches biomédicales en France du point de vue des personnes qui y participent. Rapport d'étape intermédiaire (Phase 2) 12 novembre 2003 ; 67 pages

¹² L ESTERLE & F LAVILLE Etude préliminaire sur la production scientifique des sites hospitalo-universitaires en France. Document de travail. Janvier 2005. 262 pages

¹³ F LALANDE, B ROUSSILLE, Les essais cliniques chez l'enfant en France. Rapport n°2003.126 IGAS. Octobre 2003 95 pages + Annexes.

¹⁴ Le livre blanc de la recherche clinique dans les CHU. Des ambitions pour la recherche médicale française. Décembre 2004. 41 pages. Co-produit par la conférence des présidents de CME du CHU, la conférence de directeurs généraux et la Fédération hospitalière de France.

¹⁵ AEC PARTNERS. Place de la France dans la recherche clinique internationale. Résultats de l'enquête 2004.. Octobre 2004. 53 pages. Etude commanditée par le LEEM.

¹⁶ En Ile-de-France : CCPPRB de Paris COCHIN, La SALPETRIERE, de SAINT-GERMAIN EN LAYE et de CRETEIL; en Picardie : CCPPRB d'AMIENS ; en Rhône-Alpes : CCPPRB de LYON, centre Léon Bérard ; en Alsace : CCPPRB de STRASBOURG. ; en Champagne-Ardenne : CCPPRB de REIMS

¹⁷ 37 questionnaires complets et exploitables pour 46 comités opérationnels en avril 2005, deux comités étant en cours de fermeture.

¹⁸ S HANSEL Enquête sur le fonctionnement des comités. CNCP. 29 avril 2004. Document de travail. 9 pages.

Enfin, en raison de la nature du travail demandé, la mission s'est attachée à accompagner les acteurs dans leur réflexion :

- Elle a suivi l'élaboration du projet de décret relatif aux recherches biomédicale porté par la DGS,
- Elle a organisé deux journées de travail avec la conférence nationale CNCP et des représentants de comités notamment pour présenter ses premières conclusions et propositions

La commande de la mission vise à dégager des propositions de configuration et fonctionnement du futur réseau des CPP. Ceci constitue l'essentiel du rapport. Après un relevé des principaux constats en première partie, la mission a dégagé les principes qui doivent guider le travail d'un CPP en seconde partie et décliné en troisième partie, les recommandations tant juridiques, qu'organisationnelles et financières qui en découlent pour garantir le bon fonctionnement du réseau des CPP.

Par ailleurs, à l'occasion de ce travail, la mission a été amenée à interroger plus largement la protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale en France et au rôle des autorités de tutelle et des autorités compétentes. Plusieurs recommandations portent donc sur la nécessaire évolution de leurs rôles sans laquelle, la transformation des CCPPRB en CPP ne saurait atteindre sa pleine cohérence.

PREMIERE PARTIE – LES CCPPRB : AU DELA D’UN ROLE HISTORIQUEMENT POSITIF, UN POSITIONNEMENT MAL DEFINI ET UNE VALEUR AJOUTEE DIFFICILE A ETABLIR

Les CCPPRB ont favorisé le développement des recherches biomédicales importantes et respectueuses de l'éthique qui se sont déroulées dans notre pays depuis 15 ans, alors même que leur positionnement dans le dispositif général de régulation de ces recherches n'était pas parfaitement clair. Mais leur plus-value spécifique est aujourd'hui plus difficile à établir.

1.1 L'impact de la mise en place des CCPPRB a été globalement positif pour la recherche biomédicale depuis 1991

Créés par la loi du 20 décembre 1988 dite loi «HURIET-SERUSCLAT» relative à la protection des personnes dans la recherche biomédicale, les CCPPRB constituaient une composante essentielle du dispositif d'encadrement instauré par le législateur, qui prévoyait par ailleurs :

- Des critères stricts de validité pour les projets ;
- Un régime déclaratif donnant la possibilité aux autorités compétentes de suspendre les projets non conformes ;
- Des obligations faites aux promoteurs pour garantir la protection des personnes impliquées dans les recherches (obligation d'assurance, règles d'indemnisation des personnes, registre national des volontaires sains, obligation de visite médicale préalable, compétence des investigateurs, autorisation des lieux de recherche..), le régime de protection étant plus contraignant en cas d'absence de bénéfice individuel potentiel (interdiction d'inclusion de personnes particulièrement vulnérables et responsabilité du promoteur en cas d'accident même en l'absence de faute) ;
- Des sanctions pénales en cas de violation par les chercheurs des obligations prévues par la loi (absence de recueil du consentement de la personne, manquements à la procédure telles que non-déclaration de recherches biomédicales, non-consultation du CCPPRB en particulier)

Dans ce contexte, apprécier la contribution spécifique des CCPPRB à l'amélioration de la protection des personnes impliquées dans les recherches biomédicales est un exercice extrêmement difficile. Un faisceau d'indices peut néanmoins permettre de porter un jugement globalement positif sur la manière dont cette protection a été assurée, sans qu'il soit véritablement possible de faire le partage entre l'efficacité respective des diverses composantes du dispositif de protection des personnes instauré par la loi de 1988.

En faveur de l'impact positif des dispositions de cette loi, on peut relever d'abord l'absence en France d'accident grave connu imputable à une mauvaise évaluation des risques liés à la recherche et l'absence de polémique publique d'envergure¹⁹ sur les conditions de protection des personnes s'étant prêtées à des recherches biomédicales, contrairement à ce qui a pu se développer dans d'autres pays comme les Etats-Unis²⁰.

Dans le même sens, on peut également relever la quasi-absence de contentieux pénal ou sur le terrain de la responsabilité porté devant les tribunaux²¹. Certes, comme le relèvent les auteurs de ce rapport, ces indices ne suffisent pas pour conclure à la pleine efficacité des mécanismes de protection mis en place par la loi, ne serait-ce que parce que la voie du recours judiciaire est lourde à emprunter pour les victimes d'accidents. A contrario, cela plaide malgré tout pour la rareté d'erreur manifeste d'appréciation de la part des instances chargées d'évaluer les projets.

La loi de 1988 a permis de mettre fin à une situation peu admissible, caractérisée par l'absence fréquente d'accord explicite des personnes engagées dans des recherches²²

La part prise par les CCPRB dans cette évolution d'ensemble est réelle. On peut estimer qu'elle s'est plus particulièrement exercée à un double niveau :

- L'amélioration des notes d'information et de consentement des personnes, notamment leur lisibilité ; l'attention des comités sur ce point n'a pu que favoriser une meilleure prise en compte par les investigateurs et les promoteurs des besoins et attentes des personnes sollicitées;
- L'amélioration de la qualité des projets soumis à déclaration, liée tant au développement de l'activité informelle de conseil aux investigateurs qu'au contrôle effectif exercé par les comités sur les projets, comme l'atteste la fréquence des retours vers les promoteurs.

Plus généralement, il faut mettre au crédit des CCPRB le rôle pédagogique qu'ils ont joué auprès des équipes de recherche biomédicales, vecteur d'une prise de conscience et d'une appropriation progressive des enjeux de la protection des personnes dans ces milieux.

Si ce rôle pédagogique peut aujourd'hui être interrogé, il reste que l'aide apportée par les CCPRB à l'élaboration de projets valides au regard des exigences posées par la loi a historiquement contribué à faciliter l'adhésion progressive des chercheurs aux impératifs de la protection des personnes.

En 1991, le premier rapport d'évaluation de la loi de 1988 avait souligné les progrès permis par ce nouveau dispositif d'encadrement des recherches biomédicales²³. La mission fait aujourd'hui également siennes les conclusions du rapport sénatorial de 2001 sur l'impact positif sur la protection des personnes²⁴, auquel a contribué la mise en place des CCPRB.

¹⁹ En dehors de celle relative aux essais cliniques chez l'enfant atteint de cancer qui a donné lieu au livre "enfants cobayes". P.Lacombe et L.Dufour.Ed Michalon.2002

²⁰ Des polémiques se sont en effet récemment développées dans ce pays sur la qualité des évaluations des projets de recherche par les IRB, suite à des accidents graves (cf. notamment affaire Gelsinger, 1999 : décès d'un jeune homme affecté d'une légère anomalie génétique au cours d'un essai de thérapie génique en relation avec cette affection mais ne comportant pas de bénéfices potentiels pour lui-même)

²¹ *Ibid. cit. note de bas de page n°10*

²² cf. l'article de M.Funck Brentano « Difficultés d'applications des lois encadrant la recherche clinique en France », 1998, citée dans le rapport d'information sénatorial de M. Claude Huriet, 2001

²³ *Ibid. cit. note de bas de page n°3.*

²⁴ *Ibid. cit. note de bas de page n°5*

Pour autant, le positionnement et le fonctionnement actuel des CPPRB ont révélé des faiblesses dans un contexte qui voit grandir aujourd'hui la défiance envers la qualité des expertises et évaluations menées dans le domaine médical et scientifique, et ce aussi bien au niveau national qu'international. La mesure de ces faiblesses - qui affectent de façon inégale les CCPPRB - et la détermination des remèdes à leur apporter apparaissent d'autant plus cruciales que le champ des compétences et des responsabilités confiées aux comités de protection des personnes par la loi du 13 août 2004 se trouve élargi. Il a semblé nécessaire d'ouvrir le débat sur les critiques de fond qui peuvent être adressées aux CCPPRB de manière à faire de leur dépassement l'enjeu essentiel de la mise en place des futurs CPP.

1.2 Le dispositif d'encadrement des recherches biomédicales est complexe et sa tutelle est faible

L'évaluation de la qualité de la contribution des CCPPRB à la protection des personnes qui se prêtent aux recherches biomédicales ne peut être faite sans prendre en compte leurs conditions générales d'intervention en relation avec celles des autres intervenants.

Cette analyse de l'ensemble du dispositif de régulation met en évidence le manque de précision des compétences imparties aux différents acteurs, source de redondances mais aussi de lacunes porteuses de risques pour la protection des personnes.

1.2.1 En amont des recherches, un maquis de filtres et des validations scientifiques multiples

Le cheminement des projets de recherche biomédicale est complexe. Il comporte deux phases principales, une phase interne à l'organisme promoteur et une phase de validation administrative, en application de la loi du 20 décembre 1988.

1.2.1.1 Les procédures de validation interne mises en place par les promoteurs .

Les promoteurs institutionnels, notamment les grands établissements de recherche et plus récemment les établissements de santé, ont mis en place des procédures internes de validation, rigoureuses et formalisées. Les projets sont soumis à des groupes d'experts chargés d'évaluer leur intérêt et leur qualité et les organismes apportent généralement un appui au montage administratif du dossier. Lorsque le projet peut bénéficier d'un financement spécifique dans le cadre d'un appel d'offre institutionnel (PHRC²⁵, enveloppes budgétaires fléchées²⁶), il est en outre soumis à l'évaluation de comités d'experts *ad hoc*.

Les critères d'évaluation de ces instances d'expertise concernent avant tout la qualité scientifique des projets : pertinence scientifique et méthodologie. Pour les projets évalués dans le cadre d'un appel d'offre, l'adéquation du projet aux critères spécifiques de cet appel, entre évidemment aussi en ligne de compte.

²⁵ Programme hospitalier de recherche clinique

²⁶ Sur des thématiques auxquelles les pouvoirs publics souhaitent donner une impulsion particulière, par exemple le cancer, les conduites addictives, etc..

Les procédures de validation mises en place par les promoteurs privés sont très variables et surtout mal connues. Elles diffèrent probablement selon qu'il s'agit d'un projet porté par un grand groupe international ou à l'inverse d'une petite association.

Au total on peut regretter que lorsqu'elles existent, les conclusions de ces évaluations préalables ne puissent être prises en compte lors de la phase de validation administrative²⁷ des projets.

1.2.1.2 Les procédures de validation administrative

Outre l'évaluation du projet par le CCPPRB, obligatoire dans tous les cas, le projet est également soumis à l'appréciation de l'autorité compétente, AFSSAPS pour les projets de recherche sur les produits de santé²⁸, la DGS dans les autres cas (essentiellement les recherches cognitives). Il existe en effet en France deux autorités compétentes entre lesquelles le partage des attributions n'est pas toujours évident.

➤ Les interventions des deux autorités compétentes sont dissymétriques

Si les textes donnent quelques indications sur les termes de l'évaluation à mener par les CCPPRB, les choses sont moins claires pour les autorités compétentes²⁹. La question se pose donc de l'étendue des missions qui leur incombe et de son articulation avec celui opéré au préalable par les CCPPRB. Dans les faits, on constate que les principes et procédures d'évaluation mis en œuvre respectivement par la DGS et par l'AFSSAPS jusqu'à une date récente n'étaient pas les mêmes :

- Pour l'AFSSAPS, l'examen à opérer sur les projets de recherche soumis à son appréciation ne devait porter que sur la sécurité sanitaire des produits utilisés au cours de l'essai et celle de leurs conditions d'emploi. Cette Agence estimait qu'il ne lui incombait pas, en revanche, de se prononcer sur les aspects éthiques de ces projets, de la compétence exclusive des CCPPRB selon elle. Elle considérait en particulier que, si l'appréciation des risques liés à l'utilisation du ou des produits de santé au cours des essais lui incombait bien, elle n'avait pas notamment à se prononcer sur les bénéfices potentiels des essais ni sur la qualité de la note d'information et de consentement.

²⁷ Ce qui ne revient pas à les substituer purement et simplement aux évaluations menées dans cette deuxième phase mais pourrait permettre dans certains cas de les cibler plus efficacement e

²⁸ Leur liste exhaustive figure en annexe dans les parties consacrées aux autorités compétentes.

²⁹ aux termes de l'ancien article 1123-7 du code de la santé publique « *le comité rend son avis sur les conditions de validité de la recherche au regard de la protection des personnes, notamment la protection des participants, leur information avant et pendant la durée de la recherche et les modalités de recueil de leur consentement, les indemnités éventuellement dues, la pertinence générale du projet et l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre ainsi que la qualification du ou des investigateurs.* » ; aux termes de l'ancien article L. 1123-8, l'autorité compétente peut à tout moment suspendre ou interdire une recherche « *en cas de danger pour la santé publique ou de non-respect des dispositions qui régissent le présent livre* », i.e. les dispositions qui encadrent les recherches biomédicales ».

En tant que garante de la sécurité sanitaire des essais impliquant des produits de santé, l'AFSSAPS met en œuvre en pratique des procédures graduées de contrôle et d'évaluation selon la nature des produits mis en œuvre et leurs risques potentiels. Pour certains produits expérimentaux très innovants comme les produits de thérapie génique ou cellulaire, ces procédures peuvent ainsi impliquer plusieurs groupes d'expertise dont les avis sont obligatoires. A l'inverse, pour les essais impliquant des médicaments jugés à moindre risque, l'AFSSAPS ne procédait qu'à un examen restreint sur la base du résumé du protocole : les deux tiers des expérimentations portant sur les médicaments n'ont fait ainsi l'objet que d'une évaluation allégée jusqu'en 2004.

- Pour la DGS à l'inverse, l'examen des projets devait couvrir l'ensemble des critères de validité prévus par le législateur, y compris ceux explicitement confiés à l'évaluation des CCPPRB. En conséquence, la DGS s'estimait fondée à suspendre un essai à la balance bénéfices –risques mal établie, quel que soit l'avis du CCPPRB, à requalifier une recherche avec BID en recherche sans BID ou encore à demander au promoteur le cas échéant de modifier la note d'information et de consentement.

L'examen des textes ne permet pas de dégager de conclusion nette quant aux prérogatives respectives des comités et des autorités compétentes. Tant l'ex-article L.1123-7 que l'article R-1123-24 pris pour son application évoquent un champ de compétence étendu pour les CCPPRB, couvrant pratiquement tous les critères de validité définis par le législateur, jusqu'à la sécurité des produits utilisés au cours de l'essai³⁰. Sur ce dernier point, le rôle confié aux CCPPRB est toutefois davantage de vérifier la sécurité des produits utilisés au cours de l'essai et de leurs conditions d'emploi que de l'expertiser, cette responsabilité étant clairement confiée à l'AFSSAPS par l'article R-2033 du CSP.

Quant aux autorités compétentes, si les textes indiquent seulement que les protocoles accompagnés de l'avis des comités leur sont obligatoirement transmis et qu'elles ont le pouvoir de suspendre ou d'interdire une recherche dangereuse pour la santé publique ou non conforme aux critères de validité prévus par la loi, elles ont dès lors *a priori* une responsabilité générale susceptible d'être mise en cause à l'égard de toute recherche biomédicale qui ne respecterait pas les critères de validité prévue par la loi.

Au total, les champs de compétences des CCPPRB et des autorités compétentes sous l'empire des dispositions d'origine de la loi de décembre 1988 pouvaient être en théorie considérés comme largement superposables, la différence essentielle tenant à la responsabilité spécifique des autorités en matière de sécurité des personnes, et notamment de l'AFSSAPS en matière d'évaluation et de contrôle de l'innocuité des produits. Dans les faits, l'examen des projets par les CCPPRB précédant celui des autorités compétentes, c'est bien sur eux que reposait l'essentiel de la responsabilité de validation sur les autres aspects, l'autorité compétente n'exerçant en définitive qu'un contrôle restreint et n'intervenant qu'en cas d'« erreur manifeste d'appréciation » ou de sécurité insuffisante des méthodes (DGS), ou de sécurité insuffisante du produit ou de ses conditions d'utilisation (AFSSAPS).

³⁰ L'article R- 1123-24 prévoit ainsi que doivent être communiquées au comité les références des autorisations ou homologations relatives aux produits expérimentés ainsi que les éventuelles décisions de refus, suspension ou retrait dont ils ont fait l'objet.

On peut regretter que le projet de décret d'application de la loi du 9 août 2005 ne clarifie pas davantage cette question de l'étendue de la responsabilité des autorités compétentes alors même que ces dernières doivent à présent autoriser les recherches biomédicales. Ce projet semble même conforter la thèse d'une responsabilité de l'AFSSAPS limitée au contrôle de la sécurité sanitaire des produits utilisés, qui pose dès lors la question de la capacité d'instances bénévoles aux moyens limités telles que les CPP à assumer seuls l'ensemble des aspects du contrôle de validité des recherches biomédicales³¹.

Avec la directive est apparue, en outre, on le verra en troisième partie, la possibilité d'une saisine parallèle des CPP et des autorités compétentes, ce qui va poser de nouveaux problèmes.

➤ L'intervention de la CNIL et du CCTIRS³² se surajoutent

A l'imprécision et la confusion relative qui entourent les conditions d'intervention des autorités compétentes et des CCPPRB s'ajoutent celles de la CNIL et du CCTIRS, régies non par le dispositif de la loi de 1988 mais par celui relatif à la protection des données personnelles en matière de recherche.

Beaucoup de protocoles de recherches dans le domaine de la santé, nécessitent la transmission à des tiers ne participant pas aux soins, de données d'identité et de données de santé à caractère personnel. Ceci relève du champ de compétence de la CNIL établi par la loi du 6 janvier 1978.

Depuis 1994, la CNIL s'appuie sur la CCTIRS, comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé pour former son avis³³. Ce dernier est chargé de l'informer sur la méthodologie du projet, le caractère non excessif des données identifiantes et de santé, collectées et l'information loyale des personnes sur la nature des données traitées.

Si la CNIL renvoie vers le CCTIRS pour avis tous les projets dont elle est saisie directement, il n'existe pas de séquence réglementaire pour les promoteurs de la saisine CNIL/CCTIRS et CCPPRB. Ces comités peuvent donc être amenés à formuler leurs avis en parallèle ou séquentiellement selon le choix du promoteur, sans connaître l'analyse de l'autre alors même que leurs missions se recoupent.

Le CCTIRS, comité national composé de 15 membres et se réunissant tous les mois, n'est pas en état de traiter l'ensemble des recherches biomédicales réalisées en France.

Une procédure simplifiée a été mise en place permettant aux promoteurs institutionnels et privés de déclarer de façon regroupée, chaque année, l'ensemble de leurs recherches. Ce faisant, les promoteurs attestent respecter le cadre de traitement de l'information arrêté avec la CNIL.

³¹ S'agissant en particulier de leur pertinence, de leur qualité méthodologique, de la nécessité des risques et contraintes liés à l'essai et de l'appréciation de la balance bénéfices risques

³² Commission nationale de l'informatique et des libertés et Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en Matière de Recherche dans le Domaine de la Santé

³³ Le Comité a été créé par la loi n°94-548 du 1er juillet 1994. Les membres ont été nommés par arrêté du 23 mai 1996 et a commencé à fonctionner en avril 1997. Il a traité 600 dossiers en 2003 et 2004. Le nombre d'avis défavorables ne dépasse pas 5 par an.

En pratique, les recherches sur les produits de santé relevant du champ de l'AFSSAPS suivent pratiquement toutes, cette procédure simplifiée. Le CCTIRS considère que 80% des dossiers de recherche ne font pas l'objet d'un traitement individualisé.

Ce dispositif qui fait l'objet d'une analyse détaillée en annexe, soulève plusieurs questions s'agissant de son articulation avec celui de la loi de 1988 révisée, pour les recherches biomédicales comme pour les collections d'échantillons biologiques que la nouvelle loi fait entrer dans le champ de compétence des CPP.

Parmi ces questions, les principales concernent les points suivants:

Pour les recherches biomédicales :

- Redondance au moins partielle des évaluations de la qualité méthodologique des projets de recherche conduites respectivement par le CCTIRS et les CPP;
- Recouvrement des exigences posées par ces deux lois en matière d'information et de consentement des personnes impliquées dans les recherches biomédicales, et redondance prévisible des examens par la CNIL et les CPP des modalités d'information et de consentement pour certaines recherches (recherches génétiques). On peut considérer en effet que l'information des personnes prévue par la loi du 9 août sur les bénéficiaires, les risques et contraintes liés à la recherche devrait comporter un volet sur les données personnelles recueillies et leur traitement (nature, nécessité, finalité de leur traitement, modes de transmission).

Sur le premier point, un consensus semble se faire sur la suppression de toute intervention du CCTIRS en matière de recherches biomédicales. Il serait utile d'accompagner cette évolution en favorisant à l'intention des CPP la capitalisation de la doctrine élaborée par le CCTIRS dans ce domaine

Sur le deuxième point, force est de constater que le législateur a souhaité maintenir un double niveau de protection pour les personnes impliquées dans les recherches, d'une part l'autorisation de ces recherches sous réserve du consentement éclairé des personnes impliquées, d'autre part l'autorisation du traitement des données à caractère personnel qu'elles nécessitent, sous les mêmes réserves. Il paraît donc difficile de préconiser l'unification complète du dispositif en confiant aux CPP l'ensemble de ces compétences. De plus, en pratique, il ne paraît nullement souhaitable d'alourdir encore les charges qui leur sont confiées.

Pour les collections d'échantillons biologiques

Les nouvelles dispositions législatives prévoient que les projets de collections d'échantillons biologiques seront soumis à l'avis d'une part d'un CPP portant notamment sur « *la qualité de l'information des participants, les modalités de recueil du consentement et la pertinence éthique et scientifique du projet* », d'autre part à l'avis préalable du CCTIRS dans l'hypothèse d'une décision d'opposition, de suspension ou d'interdiction concernant une collection.³⁴

³⁴Il peut être ajouté que la mise en place des dernières Agences dans le champ de la santé, Agence de Biomédecine d'une part et Institut du Cancer d'autre part sont sources de nouvelles craintes. Ces agences sont en effet dotées de conseils appelés à donner des avis sur certains projets de recherche susceptibles de se superposer aux avis des CPP³⁴ sinon de les concurrencer. Pour minimiser le risque de redondances et d'avis contradictoires, les textes d'application devront s'attacher à définir très précisément les conditions d'intervention de ces instances et leurs modalités d'articulation avec les CPP.

1.2.2 *La tutelle est faible*

Les lacunes du Ministère dans l'exercice de sa tutelle peuvent être constatées à quatre niveaux essentiels :

- L'élaboration des textes et de la doctrine nécessaire à leur application ;
- L'exercice de ses responsabilités en matière de mise en place et de suivi des CCPPRB
- La mise en place d'un cadre clair et rigoureux d'allocation des moyens aux comités
- Le contrôle de la bonne application des mesures votées par le législateur pour assurer la protection des personnes qui se prêtent aux recherches biomédicales.

De nombreux facteurs expliquent ces carences de la tutelle, au premier rang desquels l'insuffisance persistante des ressources dévolues à la gestion et au suivi de la loi de 1988 au sein d'un Ministère et d'une direction, confrontés à de multiples urgences, priorités et chantiers législatifs. La dualité des fonctions de la Direction générale de la santé, tout à la fois autorité de tutelle et autorité compétente pour les recherches biomédicales hors produits de santé a également pesé, les ressources humaines disponibles étant mobilisées prioritairement dans un premier temps sur la fonction autorité compétente, dans le double souci d'éviter d'allonger les délais d'examen des projets et de garantir la protection des personnes. Dans un deuxième temps, le renforcement de ces ressources a, sans doute, permis à la DGS de mener le chantier de la réforme de la loi de 1988 parallèlement à sa fonction d'autorité compétente, mais pas d'assurer une véritable fonction de tutelle et d'animation du dispositif.

1.2.2.1 *L'insuffisance de l'appui juridique*

Un décret et une circulaire ont été prises à la suite du vote de la loi de 1988 qui ont permis de définir les règles et les préconisations les plus indispensables pour le fonctionnement du dispositif. Un décret prévu par la loi, destiné à préciser le statut des CCPPRB n'a jamais été publié. Le dispositif a néanmoins pu fonctionner, les services de contrôle financier ayant en général admis la délégation des subventions aux comités en dépit de leur absence de statut juridique formel.

Le problème essentiel créé par l'absence d'encadrement juridique de l'activité des CCPPRB concerne toutefois moins les questions relatives à leur statut que l'absence d'éléments de doctrine et de repères pour l'application de la loi, l'insuffisante explicitation des compétences respectives des différents acteurs, et l'insuffisance de précisions apportées aux comités pour garantir leur bon fonctionnement et la régularité de leurs délibérations :

- Absence d'éléments d'éclairage relatifs aux notions essentielles de la loi, en particulier les questions cruciales des critères permettant de qualifier une recherche biomédicale³⁵ d'une part, un bénéfice individuel direct ou son absence³⁶ d'autre part;

³⁵ Plus de 10 ans après le vote de la loi et la mise en place des CCPPRB, des questions récurrentes continuaient d'être soulevées par exemple sur l'appartenance des recherches génétiques au domaine des recherches biomédicales, des premières chirurgicales ou de certaines études épidémiologiques ou médico-économiques.

³⁶ Alors même que les contraintes imposées au promoteur en l'absence de bénéfice individuel direct se trouvaient beaucoup plus lourdes, ce qui pouvait inciter à la surqualification des essais avec BID.

- Absence de doctrine sur les diverses conditions de validité d'une recherche biomédicale posées par la loi, leur importance relative et leurs modalités de combinaison ; ainsi des critères comme celui de la pertinence d'une recherche, dont la vérification incombe aux CCPPRB, n'ont jamais été explicités et en outre la question de savoir si le faible intérêt d'une recherche pouvait justifier l'adoption d'un avis défavorable par le CCPPRB n'a jamais non plus été élucidée³⁷. Dans le même ordre d'idées, les questions de principe soulevées par la lisibilité des notes d'information et de consentement n'ont pas non plus donné lieu à des prises de position claires de la tutelle³⁸ ;
- Absence d'explicitation des points critiques à vérifier en fonction des différentes catégories de recherche, notamment en cas de recherches impliquant des personnes particulièrement vulnérables (« guidelines ») ;
- Manque de clarté du cadrage des relations des comités avec les promoteurs et investigateurs, avec notamment la question des limites de leur fonction de conseil
- Définition insuffisante des règles de procédure et des conditions de régularité formelle des délibérations des comités : modes de calcul des délais impartis aux comités pour rendre leurs avis, conditions de validité du quorum³⁹, règles à respecter pour garantir l'absence de conflits d'intérêt en particulier⁴⁰.

1.2.2.2 *Les limites de la tutelle administrative*

A cette faiblesse de la fonction doctrinale de la tutelle ministérielle s'ajoutent les défaillances des services déconcentrés, en charge des nominations des membres des comités et de leur renouvellement et, en principe, de veiller au bon fonctionnement des comités de leur compétence territoriale.

La mission n'a pu que constater au cours de ses investigations que les DRASS remplissaient mal leurs obligations envers les comités. Les raisons de cette situation tiennent en partie à l'économie générale des processus de nomination, manifestement mal adaptés aux buts recherchés⁴¹, mais aussi à la faible implication des services concernés. De sorte qu'au total, dans la majorité des comités les membres nommés étaient rarement au complet, et les difficultés de renouvellement importantes, en particulier pour les médecins généralistes et la composante « société civile⁴²».

³⁷ Les CCPPRB rencontrés estiment pour leur part qu'une recherche dénuée de réelle pertinence scientifique ne justifiait pas nécessairement l'adoption d'un avis défavorable dès lors que ses risques pouvaient être considérés comme négligeables.

³⁸ problème de l'information exhaustive et non hiérarchisée de l'information sur les risques potentiels liés à la recherche, notamment les effets indésirables éventuels des produits de santé

³⁹ Pour atteindre le quorum fixé à 6 membres dont un en dehors des catégories médico-scientifique, il arrive dans certains comités que soient comptabilisés les titulaires et les suppléants d'une même catégorie; de plus, les titulaires et les suppléants étant le plus souvent tous convoqués, ces derniers peuvent prendre part aux débats voire au vote alors même que les titulaires sont présents.

⁴⁰ Ainsi de la question de la compatibilité des fonctions de membre de CCPPRB avec des fonctions au sein d'une direction de recherche clinique d'un CHU.

⁴¹ Pour chacune des huit catégories de membres, la Drass doit solliciter des propositions de candidature auprès de diverses autorités plus ou moins en capacité de les recueillir et généralement peu au fait des activités des comités ni de leurs finalités : ainsi, les recteurs sollicités pour proposer des membres qualifiés dans le domaine de l'éthique n'ont pas toujours répondu ou tardivement aux demandes des DRASS.

⁴² Membre qualifié dans le domaine social, membre qualifié dans le domaine de l'éthique et à un moindre degré membre qualifié dans le domaine juridique

Les démissions des membres n'étaient pas non plus tenues à jour. De plus, les membres nommés par les DRASS n'avaient pas toujours une idée précise du mandat qu'ils acceptaient ni de la charge qu'il impliquait, voire n'étaient pas consultés ni même avertis avant d'être nommés. Dans plusieurs cas, les nominations finissaient par intervenir sur proposition des CCPPRB, au moins pour ce qui concerne leur composante médicale et scientifique.

Les problèmes d'absentéisme et les difficultés à réunir le quorum constaté dans les comités visités (*cf.* rapports de sites annexés) constituent évidemment la conséquence directe de ces déficiences en matière de nominations. Les services déconcentrés ne sont pas seuls en cause, les services centraux n'ayant pas non plus pris les initiatives nécessaires pour surmonter ces difficultés.

A titre d'exemple, la simple réalisation d'une brochure d'information sur la fonction de membre de CCPPRB et les engagements qu'elle implique, et l'élaboration d'une stratégie de diffusion dans les lieux et les institutions les plus susceptibles d'accueillir des candidats intéressés auraient déjà pu contribuer à réduire les difficultés constatées.

1.2.2.3 Les difficultés de la tutelle budgétaire

En préambule, il convient d'indiquer que la perception des droits fixes acquittés par les promoteurs pour chaque projet de recherche soumis à l'avis d'un CCPPRB ne semble faire aujourd'hui l'objet d'aucune vérification. La procédure prévue par l'arrêté du 7 mai 1991 prévoyait en effet que le dossier soumis à l'avis du CCPPRB devait comporter soit la preuve du paiement par le promoteur du droit fixe à la DRASS soit un engagement de sa part d'y procéder. Dans ce dernier cas, le CCPPRB devait en transmettre copie à la DRASS.

La mission a constaté que les DRASS ne semblaient plus procéder à aucune vérification du paiement effectif par les promoteurs de ces droits, et que les CCPPRB ne transmettaient d'ailleurs plus copie à la DRASS des engagements des promoteurs. Au total, si l'étude conduite dans une DRASS à la demande de la mission (voir annexe) a permis de conclure que les droits fixes avaient bien dans l'ensemble été payés par les promoteurs, le rapprochement des droits payés et des projets de recherche à l'origine d'un paiement différé n'était pas réalisé⁴³.

C'est sur la question du cadrage budgétaire et financier que les difficultés de la tutelle ont sans doute, été les plus fortes dans la mesure où, au moins jusqu'en 2001, certains comités se trouvaient disposer de réserves pléthoriques au regard de leurs besoins de financements annuels: leurs fonds de roulement pouvaient ainsi représenter l'équivalent de quatre années de fonctionnement voire plus⁴⁴.

Pour remédier à cette situation, la DGS a mis en place à partir de 2001 de nouvelles règles d'attributions des subventions, destinées d'une part à homogénéiser les niveaux des fonds de roulement des comités⁴⁵ et d'autre part à ajuster le montant de la subvention demandée en fonction de l'évolution constatée des charges de l'exercice antérieur.

⁴³ ni réalisable, la DRASS ne disposant dans l'état actuel des choses que de l'identité du promoteur à l'origine du paiement mais pas des références de la recherche soumise au CCPPRB

⁴⁴ sur la base de leurs dépenses effectives enregistrées dans leurs comptes de résultat

⁴⁵ à un niveau fixé à 6 mois de fonctionnement

Ces nouvelles règles ont permis d'assainir la situation financière des comités mais ont laissé subsister plusieurs problèmes dans la procédure d'allocation et de suivi des moyens des comités.

Le premier d'entre eux concerne l'absence quasi-totale d'expertise du bien-fondé des demandes budgétaires des comités sur lesquelles les DRASS ont renoncé à mettre en œuvre toute appréciation critique (voir annexe financière). Cette appréciation n'est pas faite non plus au niveau de la DGS qui n'en a pas les moyens.

Il faut aussi mentionner le problème posé par l'évaluation des « coûts cachés » de fonctionnement des comités, qui résultent des facilités de fonctionnement accordées par les CHU d'accueil. Certains comités ne payent ainsi aucun loyer ni frais d'expédition et la plupart bénéficient de conditions avantageuses même quand ces prestations sont facturées.

Les situations apparaissent là encore très variables. Ces « coûts cachés » posent deux types de problèmes, le premier tenant au manque de transparence des moyens réels des comités générateur d'iniquité, le deuxième au risque budgétaire potentiel lié à l'éventualité de voir à tout moment les gestionnaires hospitaliers revenir sur ces avantages historiques et facturer leurs prestations au coût réel (voir en annexe)

Plus au fond, il est dommage que la tutelle n'ait pas mené à son terme le travail initié en 2003 pour expertiser différents scénarios de financement des comités⁴⁶. Le premier de ces scénarios, qui prévoyait que la subvention comporterait un part fixe fixée à 15 000 euros (forfait de base pour financer *a minima* les frais de fonctionnement des comités) et une part variable fonction de l'activité, jetait les bases d'un essai de calibrage budgétaire des besoins de fonctionnement des CCPPRB tout à fait indispensable.

La modulation partielle de la subvention selon l'activité constatée présentait par ailleurs l'avantage d'être conforme aux prescriptions réglementaires non appliquées dans les faits.⁴⁷

Le tableau ci-dessous fait en effet ressortir l'hétérogénéité des coûts de gestion des comités et de leurs structures de dépenses. Cette hétérogénéité reflète la faiblesse du cadrage budgétaire et financier des CPPRB.

Le fait que les CCPRB disposent de la personnalité morale et donc d'une autonomie de gestion ne fait pas obstacle à la mise en place d'un tel cadre qui devrait répondre à trois types de finalités :

- Fixer un cadre commun d'enregistrement des charges et des ressources prévisionnelles et constatées, permettant l'analyse et le suivi des principaux postes de dépenses ;
- Etablir et suivre différents ratios de coûts de gestion (coût total par protocole, coût salarial, coût de la fonction rapporteur et expert, coût de la fonction locaux etc..) ;
- Fixer des normes opposables pour certaines catégories de dépenses, en premier lieu les taux d'indemnisation des rapporteurs et des experts, et fixer des coûts annuels de référence (budgets-type).

⁴⁶ examinés notamment lors de la réunion d'un groupe de travail sur le financement des CCPPRB le 17 juin 2003

⁴⁷ L'article R. 2012 du Code de la santé publique prévoit que le produit des droits fixes acquittés par les promoteurs pour chaque projet de recherche soumis aux CCPPRB est rattaché par voie de concours au budget du ministre de la santé qui le répartit entre les comités « en fonction notamment de leurs charges *et de leur activité* ».

Tableau 1. Dispersion des coûts des avis de nouveaux projets de recherche biomédicale en 2003 selon les CCPPRB

Régions	CCPPRB	Charges en € en 2003	NRB 03	Coût RBM en €
Alsace		123 324	100	1 233
Aquitaine	Bordeaux A	69 006	61	1 131
	Bordeaux B	29 577	30	986
Auvergne		46 168	39	1 184
Bourgogne		24 800	34	729
Bretagne	Brest	48 683	30	1 623
	Rennes	23 575	41	575
Centre	Tours	25 574	27	947
Champagne-Ardennes		9 767	18	543
Franche-Comté		27 988	37	756
Ile de France	Cochin	106 745	87	1 227
	St Germain	61 493	52	1 183
	Créteil H. Mondor	37 689	41	919
	Bichat C. Bernard	37 807	20	1 890
	Pitié-Salpêtrière	184 369	152	1 213
	St Antoine	54 153	28	1 934
	Hôtel Dieu	65 050	34	1 913
	Aulnay	63 899	39	1 638
	Kremlin- Bicêtre	99 343	86	1 155
	Necker	58 741	46	1 277
	B-B / A. Paré	69 539	71	979
	St Louis	68 108	80	851
	Versailles	34 113	23	1 483
	Broussais-HEGP	42 869	60	714
Languedoc-R.	Montpellier	47 234	50	945
	Nîmes	26 693	45	593
Limousin	Limoges	19 137	20	957
Lorraine		41 972	35	1 199
Midi-Pyrénées	Toulouse 1	72 877	48	1 518
	Toulouse 2	58 795	36	1 633
Nord PdC		34 227		
Basse-Normandie	Caen	13 127	45	292
Haute-Normandie	Rouen	58 964	45	1 310
Pays de la Loire	N° 2 Nantes	67 741	88	770
	N°1 Angers	27 295	24	1 137
Picardie		50 559	23	2 198
Poitou-Charentes		26 056	28	931
PACA	Marseille 1	56 335	42	1 341
	Marseille 2	45 775	75	610
	Nice	51 135	53	965
Rh-Alpes-L	CRLCC Bérard	54 287	69	787
	Lyon A	45 062	42	1 073
	Lyon B	49 778	57	873
	Rh-Alpes. Loire	29 864	28	1 067
	Grenoble 2	47 093	58	812
Guadeloupe		39 330	10	3 933
Martinique		3 000		
Réunion		18 000		
Total		2 396 716	2157	1 111

Source : enquête financière DGS

1.2.2.4 La rareté des contrôles

La quasi-absence de contrôle des services ministériels sur le respect du dispositif instauré par la loi du 20 décembre 1988 constitue le dernier aspect des lacunes de la tutelle.

Des protocoles de recherche biomédicale continuent en France, à être réalisés, sans avoir été soumis préalablement aux CPP et aux autorités compétentes. Ainsi une équipe française en gynécologie vient récemment d'être « admonestée » par l'éditeur qui l'avait publiée, pour déclaration falsifiée de soumission de deux projets à l'avis d'un CCPPRB⁴⁸. L'importance de ce phénomène n'est pas connue. En effet, le respect de l'obligation de déclaration des projets de recherche biomédicale par les promoteurs ne fait pas l'objet de contrôles. La quasi-totalité des interlocuteurs rencontrés soulignent les difficultés conceptuelles et méthodologiques auxquelles se heurterait un programme de contrôle de ce type et sa faible rentabilité prévisible.

En fait, il existe des secteurs de fragilité potentielle du point de vue du respect de l'obligation de déclaration : recherches doctorales, expérimentations dans le domaine de la chirurgie⁴⁹ et notamment celles impliquant des dispositifs médicaux, des cosmétiques au encore des "alicaments" en particulier. Il serait donc utile d'expertiser la faisabilité d'actions programmées de contrôle de l'Etat en lien avec l'AFSSAPS⁵⁰ dans ces secteurs, et du moins d'un système de remontée des informations pour les cas connus de non-respect.

L'absence de contrôle du respect des dispositions destinées à assurer la protection des personnes est nettement moins aisée à justifier pour ce qui concerne le déroulement effectif des recherches biomédicales. Or la montée en charge du monitoring des essais et les quelques enquêtes réalisées témoignent d'écarts plus ou moins importants en matière de mise en œuvre des recherches biomédicales par rapport aux bonnes pratiques et au protocole soumis aux CPPRB et aux autorités compétentes.

Quelques situations sont souvent citées, qui concernent :

- La soumission aux personnes qui se prêtent à la recherche d'une version non validée par le CCPRB de la note d'information de consentement⁵¹ ; en pratique, cette situation rejoint souvent celle du non-respect par les investigateurs de l'obligation de ne débiter la recherche qu'après réception de l'avis favorable du CCPPRB, les inclusions de participants débutant avant sur la base de versions provisoires des notes d'information et de consentement.
- La conformité des inclusions des participants aux prescriptions du protocole⁵².
- La sous-déclaration des évènements indésirables par certains investigateurs⁵³.

⁴⁸ The Editors. Comment on notice of retraction. American Journal of Obstetric and Gynecology (2005) **192**, 239.

⁴⁹ L'étude menée dans le cadre du PHRC 1998 porté par le CHU de Brest relève que plus de la moitié des recherches menées en chirurgie sur la période 1994 – 1998 n'était pas déclarées. *Ibid. cit. note de bas de page n°7*.

⁵⁰ Celle-ci met en œuvre un programme de contrôle

⁵¹ Des versions antérieures de ces notes seraient parfois délivrées aux participants, ou encore des versions ne comportant pas les modifications demandées par les comités en cas d'avis favorables sous réserve

⁵² Bien d'autres points seraient par ailleurs à vérifier dans le cadre de contrôles : qualification des investigateurs, déroulement de la recherche dans des lieux autorisés pour les recherches sans bénéfices individuel direct, inscription des volontaires sains sur le fichier géré par la DGS, etc

⁵³ La direction de la recherche clinique de l'AP-HP estime ainsi à 30-40% le nombre d'évènements indésirables qui ne sont pas spontanément déclarés par les investigateurs (c'est le suivi opéré par les assistants de recherche cliniques de la direction qui permet de les repérer)

Au total, on constate l'absence de programmes organisés de contrôle du déroulement des recherches biomédicales. L'AFSSAPS qui dispose de personnels propres d'inspection a procédé à davantage de contrôles que la DGS. Ainsi les comités, placés dès leur création dans un environnement qui n'a cessé de se complexifier n'ont pas bénéficié d'un appui suffisant de leur tutelle. On ne peut donc s'étonner qu'ils aient eu du mal à se positionner et à affirmer pleinement leur rôle spécifique.

1.3 La valeur ajoutée aujourd'hui est difficile à déterminer

L'apport spécifique de l'institution CCPPRB est difficile à cerner, non seulement parce qu'ils ne sont pas les seuls à réguler la mise en œuvre des recherches mais aussi parce qu'ils ont fortement investi une fonction qui ne leur était pas explicitement impartie: l'aide et le conseil au montage des projets. Une autre raison est que leur activité est très variable d'un comité à l'autre et qu'elle est très peu formalisée.

1.3.1 Les CCPPRB jouent un rôle important mais décalé vers une fonction d'appui aux projets

Les 48 CCPPRB ont fait face sur la période 2001-2003 avec une moyenne de 2288 nouvelles RBM par an touchant 555 010 personnes et 3280 amendements, à une activité globalement soutenue quoique très variable selon les comités. Comme le souligne le rapport d'information sénatorial⁵⁴, l'activité des comités ne se limite pas à la délivrance d'avis : dans la plupart des cas, l'avis constitue le point d'aboutissement d'un processus d'échanges avec les promoteurs et investigateurs qui permet l'amélioration progressive du dossier. Cette activité de conseil n'est pas très éloignée, dans certains cas, d'une forme de participation au montage du projet de recherche susceptible de compromettre l'impartialité de l'avis ultérieur.

1.3.1.1 Une activité soutenue

Au plan national, si le volume global des recherches biomédicales soumises à l'avis des CCPPRB paraît plutôt stable malgré une légère tendance à la baisse dans les années récentes celui des amendements est en revanche en progression. Les effets indésirables liés à la recherche, le plus souvent non traités par les comités, apparaissent également en augmentation du fait notamment d'une meilleure déclaration par les investigateurs.

Tableau 2. Synthèse sur RBM, amendements et effets indésirables déclarés 1994-2004

	Total 1993-1998 ⁵⁵	1998 ⁵⁶	2003
Nombre d'avis rendus (RBM)	10750, soit 1792 en moyenne	2501	2221
Nombre d'avis défavorables	nd	198, soit 7,9%	20
Nombre d'amendements examinés	nd	1378	3425

source : DGS, retraitement : mission IGAS.

⁵⁴ *Ibid. cit. note de bas de page n°5.*

⁵⁵ Données citées par B BEVIÈRE in « la protection des personnes dans la recherche biomédicale » *Ibid. cit. note de bas de page p 343*, d'après des sources DGS. On ne peut que regretter que la DGS ne dispose plus aujourd'hui de ces données

⁵⁶ *Ibid. cit. note de bas de page précédente.*

La progression du nombre des amendements peut poser question: les comités visités estiment que dans certains cas, les modifications successives apportées au projet initialement approuvé aboutissent à le transformer substantiellement, ce qui soulève deux types de problèmes :

- D'une part la difficulté d'avoir une vision globale des changements apportés et donc d'apprécier leur impact sur la protection des personnes ;
- D'autre part l'absence de paiement de droit fixe, les amendements ne donnant pas lieu à paiement de droits fixes.

Quantitativement, l'examen des amendements représente une charge d'activité non négligeable : selon les informations fournies par les comités, sur un temps de débat collectif de 3 heures en moyenne par mois, le temps consacré aux amendements serait de l'ordre de 20 à 30 minutes. Pour l'évolution du nombre de personnes concernées par les essais, la mission n'a pu recueillir de données fiables: en tout état de cause, le nombre très important de personnes impliquées dans des recherches biomédicales montre l'importance au moins quantitative des enjeux de leur protection.

Quant à la progression du nombre d'effets indésirables, qui n'a pu non plus être documentée par la mission, elle reste difficile à analyser car elle traduit en partie une amélioration de leur déclaration voire une sur déclaration de la part de promoteurs soucieux de se couvrir juridiquement. Si les comités ne traitent généralement pas ces effets indésirables⁵⁷, ils entrent néanmoins dans leur charge d'activité, ne serait-ce qu'au titre de leur classement dans les dossiers de recherche correspondants. Surtout, la mesure de leur poids est importante en perspective puisque la nouvelle loi confie aux futurs CPP la responsabilité de s'assurer «si nécessaire» auprès du promoteur que les personnes participant à la recherche ont été informées de ces effets indésirables et qu'elles maintiennent leur consentement.

1.3.1.2 Une activité très variable selon les comités

Le réseau actuel repose donc sur 48 CCPPRB⁵⁸, répartis sur l'ensemble du territoire à raison d'au moins un comité par région⁵⁹.

Les niveaux d'activité des comités sont très hétérogènes depuis leur création⁶⁰. L'activité est très différente d'un comité à l'autre puisque que variant de 150 à aucune nouvelle recherche par an. Les huit premiers comités assurent un tiers de l'activité nationale et les vingt et un premiers les deux tiers.

⁵⁷ Toutefois dans certains comités le président ou un autre membre du bureau lisent du moins toutes les déclarations d'effets indésirables

⁵⁸ L'arrêté du 28 septembre 1990 fixe le nombre de CCPPRB à 40 en Ile-de-France et 47 sur le reste de la France. Depuis 1991, la DGS a accordé 59 agréments et en a retiré 11⁵⁸.

⁵⁹ Deux comités ont fait savoir en 2005 qu'ils n'étaient plus fonctionnels : Paris Bichat et le dernier agréé : La Réunion. Les agréments sont en cours de retrait mi-2005.

⁶⁰ La loi de 1988 prévoyant la création des comités sur une base régionale

Tableau 3. Répartition de l'activité d'examen des nouvelles recherches biomédicales soumises en France aux CCPPRB en 2003

région	NRB en 2003	total cumulé	% cumulé		nombre comités	total cumulé	% cumulé
Ile-de-France	819	819	36,9%		14	14	29%
Rhône-Alpes	254	1073	48,3%		5	19	40%
PACA	170	1243	56,0%		3	22	46%
Pays de la Loire	112	1355	61,0%		2	24	50%
Alsace	100	1455	65,5%		1	25	52%
Languedoc-Roussillon	95	1550	69,8%		2	27	56%
Aquitaine	91	1641	73,9%		2	29	60%
Midi-Pyrénées	84	1725	77,7%		2	31	65%
Bretagne	71	1796	80,9%		2	33	69%
Nord Pas de Calais	64	1860	83,7%		1	34	71%
Basse Normandie	45	1905	85,8%		1	35	73%
Haute Normandie	45	1950	87,8%		1	36	75%
Auvergne	39	1989	89,6%		1	37	77%
Franche-Comté	37	2026	91,2%		1	38	79%
Lorraine	35	2061	92,8%		1	39	81%
Bourgogne	34	2095	94,3%		1	40	83%
Poitou-Charentes	28	2123	95,6%		1	41	85%
Centre	27	2150	96,8%		1	42	88%
Picardie	23	2173	97,8%		1	43	90%
Limousin	20	2193	98,7%		1	44	92%
Champagne-Ardennes	18	2211	99,5%		1	45	94%
Guadeloupe	10	2221	100,0%		1	46	96%
Martinique	0	2221	100,0%		1	47	98%
Réunion	0	2221	100,0%		1	48	100%
Total	2221				48		

source : DGS, retraitement : mission IGAS.

Cette hétérogénéité reflète en grande partie le dynamisme très inégal des recherches biomédicales selon les régions, lui-même lié à la densité et au prestige des CHU qui y sont implantés.

L'effet de concentration est encore plus marqué si l'on s'intéresse à ces régions : l'Ile-de-France avec 14 comités traite un tiers des recherches. Les régions Rhône-Alpes, PACA, Pays de Loire et Alsace traitent le deuxième tiers avec onze comités. Ainsi, les deux tiers des recherches sont actuellement examinées dans cinq régions par 25 des 48 comités actuels.

Au niveau infra régional, notamment en Ile de France, on observe également une variabilité certaine de l'activité des comités. Cette hétérogénéité, si elle correspond aussi en grande partie à l'importance objective du potentiel de recherche du CHU d'accueil du CCPPRB, est aussi parfois révélatrice de l'effet « Gault et Millau » bien analysé dans le rapport d'information sénatorial de 2001 : les niveaux d'exigence des différents comités pour l'approbation des protocoles peuvent être assez variables, ce qui peut générer des stratégies des promoteurs pour soumettre leurs projets à l'avis des comités jugés les plus accommodants.

De telles différences entre comités, qui ne sont évidemment pas de nature à garantir un égal niveau de protection aux personnes qui participent aux recherches, doivent être combattues. La limitation des marges de manœuvre offertes aux promoteurs dans le choix des comités est l'une des voies retenues lors de la révision législative pour y parvenir⁶¹, une deuxième voie complémentaire est d'unifier les méthodologies et les critères mis en œuvre par les comités dans l'examen des projets.

1.3.1.3 Un investissement majeur dans l'appui au montage de projets

Les investigations de la mission dans les sept CCPPRB enquêtés ont sur ce point encore confirmé les conclusions du rapport d'information sénatorial relatives à l'importance de la fonction de conseil des comités.

Cette fonction de conseil prend diverses formes et connaît divers degrés.

La forme la plus répandue s'inscrit dans le droit fil de la fonction d'évaluation de la conformité du projet de recherche aux critères de validité posés par la loi : les comités suggèrent tout au long de la procédure d'examen, différentes modifications du projet de recherche, destinées à le rendre conforme aux exigences de la loi. Une relation interactive est en quelque sorte créée entre l'investigateur et le comité en vue de finaliser un projet acceptable. On peut penser qu'il s'agit d'une forme très répandue de conseil, au vu d'une part de la proportion limitée de projets qui font l'objet d'un avis sans aucun retour au promoteur pour modification, d'autre part de la proportion significative de projets qui sont retournés plus d'une fois aux promoteurs et de projets faisant l'objet d'un avis favorable sous réserve⁶²⁻⁶³.

Cette forme de conseil, en partie inévitable, pose surtout la question des limites à lui apporter, afin de prévenir un engagement excessif du comité qui le conduirait à devenir peu ou prou le co-promoteur du projet. La probabilité paraît faible en effet qu'un comité se prononce au bout du compte défavorablement sur un projet de recherche modifié à plusieurs reprises à son instigation.

Une autre forme de conseil s'exerce en amont de la saisine du comité : elle a pour but d'obtenir soit un éclairage sur la qualification de la recherche (appartenance ou non au champ des recherches biomédicales, existence d'un bénéfice individuel direct), soit des informations sur les modalités de présentation du dossier de demande d'avis voire des avis informels préalables à la saisine sur certains de ses éléments. Cette forme de conseil paraît révélatrice d'une certaine forme de confusion entre les rôles respectifs des promoteurs et des comités.

⁶¹ La loi prévoit ainsi que le promoteur devra dorénavant saisir le comité dont dépend l'investigateur principal de la recherche—ce qui ne le prive pas forcément de toute marge de manœuvre résiduelle dans la mesure où il pourra encore choisir son investigateur en fonction du comité souhaité

⁶² A titre d'exemple dans un comité à forte activité, ces proportions étaient les suivantes en 2004: environ 6 % seulement d'avis délivrés d'emblée, un peu moins de 40% après modifications mineures, et environ 60% de modifications substantielles

⁶³ Dans une étude plus ancienne sur les suites données par 25 comités aux demandes d'avis traitées en 1994, 31% des avis en première instance étaient favorables d'emblée, 42% favorables sous réserve et 27% comportaient des demandes de révision. *Ibid. cit. note de bas de page n°8.*

Les nouvelles dispositions réglementaires en projet devraient contribuer à réduire l'importance de la première forme de conseil, les comités ne pouvant plus adresser qu'une seule demande de modification ou d'informations complémentaires aux promoteurs. Toutefois, ces dispositions pourraient aussi aboutir à renforcer la place du conseil en amont et/ou du conseil officieux en cours de procédure.

Il doit être souligné que la proximité fréquente des membres des comités avec les investigateurs contribue à entretenir ce manque de clarté du positionnement des comités, en raison notamment :

- Du poids quantitatif et qualitatif de la composante hospitalo-universitaire des CCPPRB, le plus souvent en activité dans le CHU où est implanté le CCPPRB, qui n'est pas de nature à faciliter l'exercice d'une censure éventuelle⁶⁴ ;
- De l'imbrication fréquente, fonctionnelle ou organique, et même spatiale des CCPPRB et des directions de recherche cliniques des CHU : les membres scientifiques des CCPPRB exercent assez fréquemment des fonctions ponctuelles dans les comités d'expert et les instances mises en place par les délégations à la recherche clinique (DRC) ou d'autres promoteurs institutionnels. Il arrive également que des membres de CCPPRB soient membres à part entière de ces directions.

Pour les mêmes raisons la prégnance est forte d'une culture soucieuse du développement des recherches biomédicales chez les membres des CCPPRB et propice à épanouissement de cette fonction de conseil.

Ainsi peut-on dire que l'activité des comités a été pour partie décalée sur la fonction conseil, aucun texte fondateur ne leur impartissant cette mission.

1.3.2 La valeur ajoutée pour la protection des personnes est difficile à évaluer

L'évaluation de l'impact effectif de l'intervention des CCPPRB sur la protection des personnes qui se prêtent aux recherches biomédicales est délicate. En raison d'une part du flou mentionné plus haut qui entoure la notion de protection des personnes, d'autre part de l'absence d'indicateurs adéquats pour l'apprécier.

Les objectifs attendus de l'intervention des CCPPRB n'étant pas définis précisément, l'évaluation de son impact va dépendre de l'aspect qu'on privilégie : vérification de la pertinence scientifique de la recherche, sécurité des personnes, acceptabilité des risques, appréciation du bénéfice, consentement éclairé de la personne. La consultation des récents débats parlementaires sur la vocation éthique ou scientifique des comités confirme d'ailleurs la diversité des opinions sur cette question. Si dans un souci de pragmatisme, on veut se borner à apprécier de façon séquentielle l'impact de chaque critère de validité posé par la loi, la difficulté est d'isoler l'effet propre de l'intervention du comité par rapport à celle des autres intervenants (autorités compétentes, CNIL/ CCTIRS, instances d'expertise et de surveillance des essais mises en place par les promoteurs)

Il n'existe pas non plus d'indicateurs permettant d'apprécier de façon plus synthétique la réalité de la protection assurée par les comités :

⁶⁴ A titre d'illustration, dans l'un des CCPPRB enquêtés, le président estimait que le comité connaissait « à 70% » les investigateurs des projets

- Le taux d'avis défavorables délivrés par les comités, de l'ordre de 1%⁶⁵ en moyenne sur les trois dernières années, n'est pas un bon indicateur de l'efficacité des CCPPRB. Il ne tient pas compte en effet d'une part des projets abandonnés par les promoteurs suite aux observations des comités ("dossiers perdus de vue"⁶⁶), d'autre part -et surtout- du travail de mise en conformité progressive des projets de recherche à l'instigation des comités ; par ailleurs le taux de retour des projets vers les promoteurs ou le pourcentage de projets modifiés à la demande du comité donne certes une idée de l'intensité de la vigilance exercée par les comités mais pas de sa qualité.
- Le taux d'effets indésirables graves et notamment de décès liés des recherches biomédicales, pour important qu'il soit, n'est pas un indicateur global (il ne peut être rapporté qu'à l'appréciation du risque lié à la recherche) et il est difficilement interprétable dans l'absolu (la survenue de décès des participants dans le cadre de recherches cliniques concernant des malades en phase terminale ne peut être interprétée comme une défaillance dans leur protection).

Ces indicateurs constituent néanmoins des éléments d'éclairage utiles qui devraient être renseignés systématiquement. Il convient de les compléter par d'autres éléments d'analyse, notamment la qualité de la méthodologie mise en œuvre par les comités et les résultats des travaux d'études et de recherche, effectués dans ce domaine, destinés à évaluer l'effectivité de la protection des personnes dans les essais cliniques.

1.3.3 Les modes de fonctionnement sont artisanaux

Les conditions de travail et de fonctionnement des comités ont fait depuis leur mise en place l'objet de nombreuses critiques, tant de la part de leurs membres qui dénonçaient l'insuffisance de leurs moyens et le manque de clarté de leurs attributions, que de la part d'observateurs divers également préoccupés par la rigueur insuffisante du fonctionnement interne des comités.

Ces critiques, qui conservent toute leur pertinence, portent notamment sur les conditions formelles de délibération, le leadership de fait exercé par la composante médico-scientifique, et l'insuffisance de procédures, d'outils et de compétences propres à assurer la traçabilité de l'activité des comités et à garantir leur professionnalisme.

La mauvaise connaissance par la tutelle des conditions précises de fonctionnement des comités n'a pas permis de lancer les actions correctrices nécessaires.

1.3.3.1 Une qualité inégale des méthodes d'analyse des projets

Les investigations de la mission la conduisent à porter un jugement critique sur les méthodes d'analyse des projets de recherche par les comités, qui au-delà de leur hétérogénéité comportent de nombreux points de fragilité :

⁶⁵ 1% en 2004, 1.4% en 2003 et 1.1% en 2002

⁶⁶ Ainsi d'après un poster présenté aux journées de Tours en juin 2005 par le comité de Cochin, les dossiers perdus de vue ont représenté 16 sur 402 dossiers entre 2000 et 2004, soit 4% des projets.

- L'insuffisance des grilles d'analyse utilisées par les comités : même si leur élaboration et leur utilisation correspondent à un indiscutable progrès, les grilles d'analyse examinées par la mission ressemblent plus à des documents listant avec quelques commentaires les divers critères de validité à examiner qu'à de véritables outils méthodologiques proposant pour chaque item des séries de questions et indicateurs destinés à étayer son appréciation. La grille proposée par le site INTERNET du CCPPRB de tours⁶⁷ met d'ailleurs en évidence un net déséquilibre entre sa partie 1 consacrée aux aspects scientifiques, assez détaillée, et sa partie 2 relative à la « garantie des droits et protection des personnes se prêtant à la recherche », beaucoup plus succincte⁶⁸
- La construction du débat plénier sur les contributions respectives de deux⁶⁹ rapporteurs « scientifique » d'une part et « consentement » ne paraît pas suffisamment normée : dans certains comités, les rapporteurs « consentement » ne disposent pas ainsi toujours du protocole du projet de recherche ni même parfois de son résumé ; on voit difficilement comment ils pourront se prononcer dans ces conditions sur le caractère clair et complet de la note d'information remise aux participants. On peut d'ailleurs s'interroger sur l'opportunité de séparer les deux volets, scientifique et informatif, au risque de privilégier une approche formelle de l'information.
- Les conclusions et observations des rapporteurs scientifiques, outre qu'elles ne s'appuient généralement pas sur des grilles d'analyse suffisamment rigoureuses et précises, apparaissent souvent très succinctes et non argumentées : plusieurs rapports consultés par la mission se contentent d'affirmer l'intérêt de la recherche ou le caractère globalement acceptable de ses risques et contraintes, alors qu'on recherche une analyse et une discussion de ces points critiques
- Les conclusions et suggestions des rapporteurs « consentement », choisis généralement en dehors de la composante médico-scientifique des comités portent le plus souvent sur des points de lisibilité ou d'acceptabilité de certains termes ou expressions, qui n'apparaissent pas forcément correspondre aux enjeux majeurs de la recherche⁷⁰
- Certains points cruciaux de la protection des personnes apparaissent peu approfondis au vu de ces rapports, notamment la question de la proportionnalité de la balance bénéfiques risques ou celle de l'acceptabilité d'une recherche ne présentant pas d'intérêt médical ou scientifique avéré.

1.3.3.2 Des conditions formelles de délibération qui manquent de rigueur

➤ Le problème de l'absentéisme

La difficulté à trouver des candidats aux fonctions de membres de CCPPRB en nombre suffisant se traduit, on l'a vu, par un décalage endémique entre le nombre de membres théorique et effectif des comités.

⁶⁷ Document figurant en annexe.

⁶⁸ Aucun questionnaire destiné à faciliter l'appréciation de la balance bénéfiques risques, ou le bien-fondé de la qualification avec bénéfice individuel direct n'étant d'ailleurs proposé,

⁶⁹ certains comités sollicitent un 3^{ième} rapporteur pour les aspects pharmacologiques

⁷⁰ Ainsi par exemple des demandes visant à remplacer l'expression « tomber enceinte » par « commencer une grossesse »

C'est le cas par exemple en région parisienne: sur les 336 membres théoriques des 14 CCPPRB, il en manque 48, soit 14%, faute de candidats. Dans les 19 comités étudiés par FAURIEL⁷¹, le nombre médian de membres présents en séance est de 11 sur les 24 membres prévus par l'article R 2015 ancien. Un CCPPRB écrit en réponse au questionnaire de la mission : « *Les effectifs du CCPPRB, normalement de 12 titulaires + 12 suppléants, sont inhabituellement bas (6 à 10 personnes) en raison du non-renouvellement à mi-mandat de la moitié du CCPPRB, et de sa prorogation prolongée et non terminée. De ce fait, de nombreuses démissions ont été enregistrées, sans que la tutelle envisage leur remplacement* »

Dans la pratique, suite aux défections consécutives aux nominations (beaucoup plus fréquente parmi les personnalités de la société civile) et aux absences régulières et irrégulières des uns et des autres, la question des quorums est lancinante. Ce décalage a conduit les comités à adopter des pratiques de réunion, de délibération et de vote dont la rigueur ne paraît pas suffisante :

- La convocation systématique des titulaires et des suppléants est certes rendue possible par les textes, mais sous réserve que les suppléants ne prennent pas part aux délibérations si les titulaires sont présents. Or il apparaît dans nombre de cas que cette contrainte est respectée de façon inégale, notamment pour faciliter le respect des contraintes de quorum.
- Par ailleurs, les suppléants même s'ils ne votent pas formellement peuvent intervenir dans le débat, ce qui peut aboutir à priver largement d'effet l'équilibre de la composition des comités souhaité par le législateur.

➤ La question des conflits d'intérêt

Comme il a été relevé précédemment, certains membres de comités sont également très impliqués dans les directions de recherche clinique des CHU d'accueil, ce qui ne paraît pas de nature à garantir leur nécessaire impartialité dans l'examen des projets soumis⁷². D'une manière générale le cumul des fonctions de membre d'un CPP et de membre permanent d'un comité d'experts paraît fréquent, ce qui n'est d'ailleurs pas rare dans les institutions de ce type.⁷³

Par ailleurs, la prévention des conflits d'intérêt sur des recherches ponctuelles n'est pas nécessairement entourée des garanties nécessaires : dans certains cas les membres des comités s'abstiennent de prendre part aux délibérations ou/et aux votes lorsqu'ils s'estiment impliqués par le projet examiné, dans d'autres cas ils quittent la séance. Des divergences de pratique existent entre comités.

1.3.3.3 Une professionnalisation faible

Les CCPPRB sont des instances à caractère bénévole. Les textes prévoient en effet la gratuité des fonctions de membre de CPP, à laquelle sont d'ailleurs attachés les comités dans leur ensemble.

⁷¹ *Ibid. cit. note de bas de page n°9*

⁷² le fait que ces membres ne prennent pas part à la discussion pour les projets qu'ils ont personnellement contribué à promouvoir dans les DRC n'est pas suffisant car cela ne règle pas la question des autres projets soumis par la DRC qu'ils risquent de ne pas examiner avec toute l'impartialité souhaitable, ni celle des projets d'autres promoteurs qui pourraient entrer en concurrence avec ces derniers

⁷³ dans un comité plusieurs membres du CPP sont également membres d'une commission d'évaluation du CHU et audient les projets des investigateurs du CHU qui sont ensuite soumis à l'appréciation de leur CPP

Ce principe de bénévolat paraît toutefois difficile à concilier avec une charge d'activité soutenue, et plus généralement avec des exigences de professionnalisation croissantes. Il apparaît d'ailleurs d'une part que la pratique de rémunération des rapporteurs s'est généralisée dans l'ensemble des comités, d'autre part que le bon fonctionnement des comités repose largement sur la disponibilité de leurs membres hospitalo-universitaires.

➤ La rémunération des rapporteurs s'est quasiment généralisée

La pratique des rémunérer les rapporteurs des projets de recherche semble aujourd'hui pratiquement généralisée (90 % de comités dans l'enquête de la mission).

Les pratiques de rémunération des rapporteurs font apparaître les caractéristiques suivantes :

- Des taux d'indemnisation différenciés sont accordés, les rapporteurs scientifiques bénéficiant le plus souvent d'un niveau double de celui accordé aux rapporteurs « consentement », ce qui est d'ailleurs révélateur du déséquilibre de leurs rôles respectifs au sein des comités;
- Ces taux, assez variables, semblent s'établir en moyenne autour de 150 euros par projet ; ce niveau d'indemnisation, plus élevé que celui avancé lors des entretiens de la mission, intègre vraisemblablement des frais de déplacements. Sous ces réserves, les montants servis varient d'une cinquantaine d'euros à plus de 300 euros, le plus fréquent avoisinant la centaine d'euros. Ces différences de taux sont au moins partiellement liées aux pratiques des comités, qui recourent par exemple parfois à 3 rapporteurs.
- Le recours à l'expertise externe, en règle générale rémunérée⁷⁴, apparaît très variable : certains comités ne la pratiquent pas du tout, d'autres à l'inverse l'ont systématisé⁷⁵, le cas le plus général étant celui d'un recours ponctuel, lorsque le comité estime ne pas disposer des compétences internes nécessaires pour l'analyse d'un projet particulier ;
- L'examen des amendements semble rarement donner lieu à indemnisation, sans doute en partie en raison de leur portée très souvent limitée mais aussi probablement du fait de l'absence de ressources disponibles à cet effet⁷⁶ ;

La plupart des comités enquêtés par la mission jugent difficile, comme on l'a vu plus haut, le recours à l'expertise externe, en raison de la concurrence exercée par d'autres travaux d'expertise, mieux rémunérés et plus valorisants. L'indemnisation des rapporteurs internes correspond quant à elle au souci d'accorder une contrepartie, même modeste, aux efforts qu'ils fournissent.

➤ Le fonctionnement des comités repose largement sur l'investissement des membres hospitalo-universitaires

Comme le montre le tableau ci-dessous, issu de l'enquête adressée à tous les comités, le temps consacré en particulier par les présidents à l'animation des comités hors séances plénières est important : de l'ordre d'une quinzaine d'heures en moyenne par mois⁷⁷ mais parfois plus (deux journées par semaine). Le temps consacré par les vice-présidents et secrétaire de bureau apparaît par ailleurs non négligeable.

⁷⁴ la remise d'un rapport par un expert extérieur est toujours indemnisée mais il arrive que les rapporteurs désignés au sein du comité sollicitent de façon informelle l'appui de leurs réseaux d'experts

⁷⁵ Les membres de ces comités ne rapportent alors plus sur les projets et le débat s'appuie sur les conclusions de l'expertise externe ;

⁷⁶ c'est une des raisons pour lesquelles la taxation des amendements est souhaitée par les comités

⁷⁷ y compris le temps de séance plénière

Tableau 4. Estimation de la charge de travail mensuelle des présidents des CCPPRB

	moins de 10h	10 à 20 heures	21 à 30 heures	Au-delà de 31 heures
Nb de présidents	5	9	7	3
Nb de vice-présidents	14	4	1	0

Source : enquête mission

- Ce temps est beaucoup moins important pour les autres membres des bureaux, trésoriers et secrétaires, à quelques exceptions près.

Le temps mensuel de séance plénière s'établit quant à lui en moyenne à 3 heures, mais à 6 heures ou plus dans les comités dont la charge d'activité est la plus forte et qui nécessitent la tenue de deux séances mensuelles. Il augmente d'autant le temps consacré par les présidents à leurs fonctions.

Dans les comités enquêtés, les membres concernés des comités insistent sur le fait que leur investissement ne s'exerce pas au détriment de leur activité professionnelle mais qu'il est pris sur leur temps personnel. Sans mettre aucunement en doute ces assertions, la mission constate que le fait d'être membre d'un CHU facilite un tel investissement, d'abord en raison de la facilité des contacts avec le secrétariat du CCPPRB, ensuite de la souplesse d'organisation de leur emploi du temps, enfin et probablement surtout parce qu'ils y trouvent un intérêt plus intellectuel et relationnel que les autres membres.

- L'effectif salarié des CCPPRB reste modeste
- Les effectifs salariés des comités apparaissent modestes dans l'ensemble. Le cas le plus général est celui de l'emploi à mi-temps d'une secrétaire de l'hôpital, dans le cadre des conventions de mise à disposition passées entre les DRASS pour le compte des CCPPRB et les CHU. On remarque toutefois que de plus en plus de secrétaires passent à temps plein. Quelques comités à forte activité recourent en outre aux services de personnels qualifiés payés à la vacation, en général pour faciliter le travail de gestion du président.

Beaucoup de comités font état de la nécessité d'élever le niveau de la qualification de leurs personnels, en raison notamment des exigences liées aux nouvelles dispositions (traçabilité, surveillance des délais).

D'après l'enquête financière de la mission, on peut estimer que les CCPPRB financent en moyenne l'équivalent de 0.80 ETP d'un poste de secrétaire médical, soit au total pour les 48 CCPPRB l'équivalent de 38 ETP⁷⁸.

⁷⁸ sur la base d'un coût budgétaire annuel moyen de 40102€ (source DHOS)

➤ La faiblesse des outils informatiques

Les CCPPRB disposent aujourd'hui d'outils informatiques rudimentaires. Dans la plupart des comités visités, l'équipement se limite à un micro-ordinateur et des logiciels basiques de traitement de texte et tableur. Toutefois, pratiquement tous les comités bénéficient aujourd'hui d'une liaison à Internet. La maintenance du système est souvent assurée par l'hôpital de rattachement.

Les comités ne disposent pas d'outils de gestion administrative. Pour le personnel salarié du comité (secrétaire), les CCPPRB se limitent en général à rembourser au CHU les traitements de la secrétaire mise à leur disposition, le reste de la gestion étant assuré manuellement (congrés, avancement).

Ils n'ont pas non plus d'outils logiciels adaptés au suivi de la gestion des dossiers de recherche : enregistrement automatique des dossiers à l'arrivée (n° d'ordre et date), suivi des étapes du traitement (dossier à compléter ou attribution aux rapporteurs, remise des rapports, passage en séance plénière, allers et retours vers les promoteurs, délivrance des avis, amendements rattachés) et procédures de relance pour les dossiers en attente de compléments d'information. Le suivi des délais est opéré manuellement, et leur calcul ne fait d'ailleurs pas l'objet de règles uniformes.

Ils n'ont donc pas - pour la grande majorité d'entre eux - d'outil leur permettant de renseigner automatiquement les rubriques de leurs rapports annuels d'activité (calcul des délais moyens de traitement, % des dossiers hors délais etc..).

La fiabilité des données relatives aux délais de traitement des dossiers fournies par les comités la DGS n'est pas garantie. .

Les comités ne disposent pas non plus de bases de données en matière de recherches biomédicales, susceptible de les éclairer et de faciliter leurs analyses des dossiers de recherche soumis à leur appréciation :

- Ils n'ont pas accès aux avis rendus par les autres comités, et semblent d'ailleurs considérer que les textes s'y opposaient⁷⁹ ;
- Ils n'ont pas non plus accès à des répertoires ou bases de données de recherches biomédicales et ne semblent pas convaincus par leur utilité.

Enfin, les comités ne disposent pas de modes de transmission et d'échanges de données informatisées avec les autorités compétentes.

1.3.3.4 Un certain isolement malgré l'existence de la conférence nationale des comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale

La mission a relevé -avec surprise- que chaque comité fonctionne en circuit relativement fermé. Ignorant le comité voisin, dans la même ville parfois, n'échangeant pas ou très peu avec les autres comités, ne connaissant pas les outils de travail des autres, peu reliés – à leur regret - à la tutelle, le dispositif des CCPPRB ne s'est pas constitué en réseau.

⁷⁹La confidentialité des dossiers examinés par les comités doit être assurée. Il n'est pas certain toutefois que cette obligation de confidentialité faisait obstacle à l'accès des comités aux avis rendus par d'autres comités.

Pourtant il existe une Conférence nationale des comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CNCP)⁸⁰. Créée en 1992 sur l'initiative de quelques présidents de comités, cette association "a pour objet d'apporter aux CCPPRB qui en font la demande des conseils et toutes autres formes d'aide destinées à améliorer les conditions de leur fonctionnement"...*"Plus généralement, l'association a pour but de promouvoir la collaboration et l'assistance aux CCPPRB directement ou dans le cadre d'une coopération nationale et internationale"*⁸¹.

La conférence qui organise chaque année une conférence annuelle des CCPPRB, a mis en place une lettre diffusée sur Internet et créé des groupes de travail qui se réunissent autour une cinquantaine de personnes sur des thèmes comme la qualité, la formation, la balance bénéfice risque, le fonctionnement des comités etc. Elle participe au Consortium européen mettant en place un projet européen qui a pour finalité de réfléchir en commun sur la situation des comités dans différents pays d'Europe.

Pour accompagner la professionnalisation des comités, la tutelle pourrait recourir davantage aux services de la CNCP. Longtemps contestée par une partie des comités, la CNCP qui regroupe aujourd'hui 43 comités sur 48 a vocation à être l'interlocuteur des pouvoirs publics. La mission estime qu'elle peut jouer valablement ce rôle, sous réserve de diversifier sa composition et de faire notamment plus de place aux représentants de la société civile. La CNCP a fait la preuve de sa capacité à organiser et gérer efficacement des événements (conférence annuelle des CCPPRB) et a pris l'initiative de mettre en place divers groupes de travail qui répondent aux préoccupations des CCPPRB⁸².

Ne disposant d'aucun personnel permanent à ce jour, elle paraît toutefois difficilement en mesure de porter de multiples chantiers, dont certains nécessitent une capacité d'expertise technique, en l'absence de renforcement adéquat.

1.3.3.5 Un dispositif au coût modéré

Les coûts de fonctionnement des CCPPRB sont limités, mais les recettes du fonds de concours risquent de devenir insuffisantes pour couvrir les charges.

Les coûts de fonctionnement des comités

➤ Des coûts moyens de fonctionnement modérés mais disparates

Les coûts de fonctionnement des comités sont dans l'ensemble modérés. On ne comptait ainsi en 2004 que quatre comités dont les charges de fonctionnement atteignaient ou franchissaient la barre des 100 000€, tandis que 15 comités, soit environ un tiers, se situaient en dessous de 35 000 €. Au total, le coût moyen de fonctionnement d'un comité en 2004 -hors dépenses de fonctionnement supportées par le CHU d'accueil⁸³ - était de l'ordre de 55 000€ environ, soit un coût total inférieur à celui d'un temps plein et demi de secrétariat (1,4ETP).

⁸⁰ Pour de plus amples développements voir l'annexe

⁸¹ Extrait des statuts de la CNCP

⁸² Référentiels, assurance qualité, formation, communication, banques et collections, pédiatrie, Europe, dispositifs médicaux, balance bénéfices risques, fonctionnement des comités, statut juridique des comités (cf. en annexe le compte-rendu de l'entretien avec la CNCP

⁸³ Il s'agit des dépenses de loyers, chauffage-électricité, entretien des locaux, téléphone, frais d'expédition etc.. qui sont souvent à des degrés divers prises en charge par les hôpitaux (coûts cachés)

Avec une moyenne d'environ 31 000 € par comité⁸⁴, les charges salariales représentent environ 58% des coûts de fonctionnement. Ce coût est inférieur à celui du coût budgétaire annuel d'une secrétaire médicale de classe normale (35 500€)⁸⁵.

Le niveau des charges salariales varie toutefois fortement selon les comités : en moyenne plus élevé dans les comités à forte ou moyenne activité, il est parfois important dans des comités à faible activité (*cf.* annexe financière).

Le niveau particulièrement faible des charges liées aux locaux (loyers, chauffage - électricité, entretien) mérite d'être signalé : 2 600 € en moyenne par comité. Il donne une idée des avantages financiers consentis aux CCPPRB par les CHU d'accueil (voir annexe)

Les coûts des différents postes de charges sont d'une manière générale très disparates selon les comités, qu'il s'agisse des charges liées aux locaux, à l'indemnisation des rapporteurs, aux frais de déplacement, d'expédition des courriers, ou encore aux frais d'honoraires comptables ou aux charges d'amortissement des équipements informatiques, y compris pour des comités ayant des niveaux d'activité comparables. Les pratiques des comités sont très diverses, certains comités recourent par exemple à des services privés de coursiers pour l'expédition des courriers, d'autres remboursent le CHU d'accueil sur facture.

Il est clair que pour les prestations d'expertise comptables ou d'équipement et de maintenance informatique, des économies sont à attendre d'une harmonisation des coûts (appel d'offres national ou du moins de l'élaboration de cahier des charges-type et de la diffusion de coûts de référence)

Selon l'enquête de la mission, le coût moyen par projet de recherche s'établissait en 2004 à 1070€ environ pour 39 comités, et à 1036 € pour 37 comités⁸⁶.

Le tableau ci-dessous permet d'appréhender la décomposition qui peut être faite de ce coût moyen.

Tableau 5. Décomposition du coût moyen des projets de recherche biomédicale

Coût moyen	Coût moyen salarial	Coût moyen rapporteurs	Coût moyen locaux	Frais moyens de déplacement	Frais moyens d'expédition	Autres ⁸⁷
1 036 €	598 €	157 €	53 €	30 €	15 €	183 €

Source : questionnaire financier de la mission (voir annexe financière)

Au total, le coût de l'ensemble du dispositif paraît modéré si l'on tient compte des surcoûts générés par l'existence de 48 structures locales. Cette appréciation est confortée par les comparaisons qu'on peut établir avec les coûts de gestion d'autres structures d'expertise, AFSSAPS⁸⁸ pour les recherches sur les produits de santé d'une part, ou commissions régionales de conciliation et d'indemnisation des accidents médicaux d'autre part⁸⁹.

⁸⁴ selon les données de l'enquête financière pour 2004

⁸⁵ source DHOS

⁸⁶ seulement 37 comités ont renseigné l'ensemble des postes de charges du questionnaire

⁸⁷ amortissements, téléphone, honoraires comptables, frais de bouche, frais de documentation etc

⁸⁸ A titre de comparaison, les coûts moyens de fonctionnement des commissions régionales d'indemnisation des accidents médicaux s'établissent à environ 1470€ par dossier traité

⁸⁹ A titre de comparaison, de l'AFSSAPS s'établissaient à 1800€ environ par dossier traité

➤ Des dépenses jusqu'à présent couvertes par les recettes du fonds de concours

Le coût effectif du dispositif correspond au budget total des CCPPRB financés par la DGS.

Tableau 6. Evolution des écarts constatés entre les dotations théoriques⁹⁰ et notifiées⁹¹ par la DGS aux CCPPRB entre 2001 et 2004

Année	2001	2002	2003	2004
Dotation théorique (total)	2 159 000 €	2 354 727 €	2 355 948 €	2 451 667 €
Budget notifié (total)	2 391 673 €	1 596 409 €	1 538 762 €	2 165 872 €

Source : DGS. Traitement mission.

Les années 2002 et 2003 correspondent à l'ajustement des fonds de roulement des comités désormais plafonnés à 6 mois.

Le budget moyen notifié par comité en 2004 est de 45 122€. Ce décalage avec le niveau moyen de la dotation théorique s'explique par la persistance en 2004 de fonds de roulements encore supérieurs aux besoins dans certains comités.

A partir de 2005 toutefois, ces réserves résiduelles devraient s'être résorbées : il sera donc nécessaire de porter les recettes destinées aux comités à un niveau compatible avec leurs charges. On constate en effet que le niveau de charges des comités s'élève, en raison de leurs efforts de professionnalisation. Ces efforts doivent impérativement être soutenus et rationalisés.

Aujourd'hui, le financement des comités est assuré par un fonds de concours alimenté par les droits fixes versés par les promoteurs (n° 35.6.794) et rattaché à la DGS (chapitre 34 98). Après les prélèvements de gestion opérés par le ministère des finances et la DAGPB, le budget de ce fonds est reversé à la DGS.

Il doit être noté que ce fonds a dégagé dans les années passées des reports qui peuvent être utilisés pour le financement des comités (*cf. infra*) : en 2005 les reports notifiés à la DGS se sont élevés à 1.357.874 €

1.3.3.6 *En conclusion, le fonctionnement des CCPPRB apparaît précaire, insuffisamment organisé et hétérogène.*

- Précaire, en raison de l'absentéisme et des difficultés de remplacement des membres, et de la modestie des moyens attribués;
- Insuffisamment organisé, par manque de formalisation et de procédures internes et du fait de l'absence de définition claire de leur rôle ;
- Hétérogène, aussi bien sur le plan des charges d'activité et des financements que des modalités d'évaluation des recherches.

⁹⁰ La dotation théorique correspond au total des charges prévisionnelles des comités, ajustée en fonction de l'évolution des charges constatée en n-1 et du besoin en fonds de roulement

⁹¹ La dotation notifiée correspond à la dotation théorique diminuée ou augmentée selon les années, de l'ajustement du fond de roulement.

La transformation des CCPPRB va donc exiger un effort substantiel de remise à niveau des moyens et des modes de fonctionnement des comités, propres à garantir la régularité de leurs délibérations, leur traçabilité, et leur qualité. Ce chantier nécessite un renforcement parallèle de la tutelle, pour la mettre en mesure d'assurer au minimum l'accompagnement nécessaire, aussi bien sur le plan juridique (élaboration des textes d'application et de la doctrine) que financier (élaboration d'un cadre de financement clair et rigoureux).

SECONDE PARTIE - DEUX ENJEUX MAJEURS POUR LES CPP : LE DEBAT ETHIQUE ET LA PROFESSIONNALISATION

Tant les acquis des CCPPRB que l'évolution du contexte de la recherche biomédicale dans notre pays militent en faveur d'un réaménagement du dispositif de protection des personnes. La finalité est d'articuler le développement de la recherche avec les garanties données aux personnes qui s'y prêtent. Des nouveaux équilibres à trouver – entre société civile et professionnalisation-, il faudra tirer les conséquences générales sur l'organisation et le fonctionnement des comités.

2.1 Le contexte général de la recherche biomédicale appelle un renforcement de la dimension éthique de l'activité des CPP

On l'a constaté en examinant la multiplicité des instances d'évaluation des recherches, le débat scientifique existe sous de nombreuses formes et ne cesse de monter en puissance au fur et à mesure de la structuration du dispositif de la recherche dans notre pays⁹². On peut en inférer que les aspects scientifiques des recherches sont bien étudiés et évalués : pré requis, intérêt et pertinence scientifique, méthodologie, adéquation des moyens aux objectifs.

En revanche, le débat éthique proprement dit peine à se démultiplier: en dehors du CCNE, les comités d'éthique, jusqu'à une époque récente⁹³, avaient plutôt tendance à disparaître, cependant que s'aiguisaient les polémiques sur "former ou ne pas former" à l'éthique, et sur le statut disciplinaire de ce domaine.

Concilier le processus de la recherche avec l'intérêt et la santé des personnes qui s'y prêtent ne va pas de soi. Une vigilance extrême est indispensable : garanties juridiques et judiciaires, protection institutionnelle. Seules instances spécifiquement dédiées à cette fin, les CCPPRB transformés en CPP jouent un rôle irremplaçable.

2.1.1 La protection des personnes n'est pas une finalité substantielle de la recherche biomédicale

Comme l'indique la loi du 9 août 2004 (A. 1121-1 du CSP) le but est « *le développement des connaissances biologiques ou médicales* »

⁹² Ainsi avec la création d'un Comité de la recherche biomédicale et de santé publique dans chaque CHU -nouvel art. L. 6142-13 du CSP-.

⁹³ La loi de bioéthique du 6 août 2004 (L.1412-6 du CSP) a créé des *espaces de réflexion éthique lieux de formation, de documentation, de rencontre et d'échanges interdisciplinaires sur les questions d'éthique dans le domaine de la santé. Ils font également fonction d'observatoires régionaux ou interrégionaux des pratiques au regard de l'éthique. Ces espaces participent à l'organisation de débats publics afin de promouvoir l'information et la consultation des citoyens sur les questions de bioéthique*

Le CCNE⁹⁴ le rappelle dans son avis n°79 : *"le soin est une activité thérapeutique qui s'adresse à la subjectivité d'une personne singulière, tandis que la recherche tend à l'objectivité d'un individu biologique. À la première démarche qui incorpore en elle l'écoute personnalisée d'un sujet, la seconde substitue le souci épistémologique de mettre à jour les lois impersonnelles du vivant". " Il n'y a pas d'exemple où un progrès thérapeutique ne s'est pas fondé à un moment sur une part de contrainte".*

" C'est cette contradiction même qui suppose que le chercheur soit toujours conscient de ses responsabilités scientifiques mais aussi humaines...Le problème éthique se situe dans cette tension".

C'est parce qu'elle ne va pas de soi et qu'elle est facilement menacée que la protection des personnes est un "devoir impérieux".

2.1.2 La fragilité de la protection des personnes dans la recherche biomédicale est accentuée par des facteurs d'ordre sociologique.

Au-delà même de l'ambiguïté structurelle du concept de protection des personnes, des facteurs sociologiques contribuent à le malmenier. Si certains courants manifestent envers la recherche biomédicale une certaine méfiance (certaines associations de malades estiment que la recherche biomédicale instrumentalise l'homme et en fait un cobaye), l'opinion publique et la majorité des associations de malades sont favorables à la recherche médicale jusqu'à faire valoir une sorte de "droit à l'essai thérapeutique". Les malades ont tendance à penser que, quelles que soient les recherches, elles ne peuvent que leur être favorables, ne serait-ce que parce qu'elles induiraient un suivi nécessairement plus attentif de la part des équipes médicales et qu'elles s'inscrivent dans une relation de confiance médecin/malade qu'elles ne peuvent que renforcer. C'est ce que les anglo-saxons appellent le "therapeutic misunderstanding", expression qui qualifie cette tendance à confondre soin et recherche, la notion de "recherche thérapeutique" couronnant ce malentendu.

Ce constat est conforté par des travaux récents qui montrent que le consentement éclairé et écrit n'est pas nécessairement une garantie. Suivant une étude menée par des chercheurs de centres d'investigation clinique sur 73 formulaires comportant tous un avis favorable du CCPPRB comparés à des textes de référence correspondant à plusieurs niveaux d'études (CP, CM2, brevet, baccalauréat, agrégation) : "la lisibilité lexico- syntaxique" des formulaires d'information et de consentement étudiés est faible, plus basse que celle des sujets d'agrégation de lettres classiques.

2.1.3 Une fragilité contre laquelle il est possible de lutter

"La relation absolument dissymétrique"⁹⁵ que tend à instaurer la recherche sur l'homme appelle une vigilance extrême. Ses instruments sont principalement d'ordre juridique. La prise en compte de la personne dans la recherche est considérée comme un droit de l'homme (déclarations de Nuremberg, d'Helsinki et convention d'Oviedo). En France, la loi du 9 août 2004 le rappelle : *"l'intérêt des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale prime toujours les seuls intérêts de la science et de la société"*.⁹⁶

⁹⁴ Comité consultatif national d'éthique

⁹⁵ " L'encadrement méconnu de la recherche biomédicale en France" Revue Esprit juin 2005. Par AS Ginon et T de Rohegonde

⁹⁶ Article L.1121-1 du CSP

Allant au-delà des dispositions de la loi de 1988 et en application de la directive européenne 2001/20/CE, la loi du 9 août 2004 tend à renforcer la protection des personnes - sans toutefois en définir précisément les contours :

- Elle lève l'ambiguïté de la distinction entre recherches sans bénéfice individuel direct et recherches avec bénéfice individuel direct qui pouvait donner des illusions sur les objectifs de certaines recherches
- Elle rééquilibre la protection en faisant de la balance bénéfice/ risques un critère essentiel de validation des recherches, donnant plus de place aux risques et aux contraintes et égalisant le régime des personnes qui se prêtent à une recherche qu'il y ait ou non un bénéfice direct attendu (responsabilité présumée du promoteur, indemnisation..)
- Elle institue une transparence dans le secteur : il existera désormais un répertoire des recherches qui peut être consulté par le public⁹⁷
- Elle institue une deuxième ligne de protection en prévoyant que les effets et événements indésirables sont notifiés au comité de protection des personnes qui « s'assure, si nécessaire, que les personnes participant à la recherche ont été informées des effets indésirables et qu'elles confirment leur consentement »⁹⁸
- Elle met l'accent sur les personnes vulnérables : les mineurs, femmes enceintes, personnes majeures faisant l'objet d'une mesure de protection légale ou hors d'état d'exprimer leur consentement, personnes privées de liberté, hospitalisées sans consentement ou admises dans un établissement à d'autres fins que de recherche, ne peuvent être sollicitées qu'à des conditions plus strictes qu'elles ne l'étaient auparavant :
 - En matière d'importance du bénéfice escompté pour elles-mêmes ou pour d'autres personnes se trouvant dans la même situation.
 - En matière de risques et de contraintes qui doivent présenter un caractère minimal.
 - Pour les mineurs, la preuve doit être apportée que des recherches d'une efficacité comparable ne peuvent être effectuées sur des personnes majeures.

Les contrôles – trop rares – réalisés par l'AFSSAPS font ressortir de nombreux manquements à l'information et au consentement des patients (78% des observations relevées) : notice d'information non soumise au CCPPRB, documents signés par l'investigateur au lieu du patient, consentements de patients manquants...

2.1.4 Le rôle des comités de protection des personnes est central mais difficile.

La protection des personnes dans la recherche biomédicale appelle des garanties fortes qui ne soient pas uniquement juridiques ou contentieuses mais qui soient portées par des institutions et des personnes représentantes légitimes et compétentes de la société civile.

⁹⁷ A.L.1121-15 du Code de la Santé publique

⁹⁸ A.L.1123-10 du CSP.

Le CCNE dans son avis précité pointe la nécessité de la " présence d'un tiers", d'une médiation, notamment dans la perspective d'une évaluation renforcée de la balance bénéfiques/risques. L'idée est que, dans l'appréciation de l'acceptabilité d'un risque hypothétique ou potentiel (et pas seulement prévisible, relevant de la prévention), le principe de précaution exige une véritable mise en débat et une procédure de délibération impliquant la société civile.

Il eût été concevable que des associations d'usagers et de malades, désormais labellisées par un agrément et dûment formées, soient mandatées à cet effet. Ne voit-on pas les associations de lutte contre le sida, contre les myopathies, la ligue contre le cancer s'investir fortement sur ces problèmes ? Les CCPPRB sont préposés à ce rôle mais on l'a vu dans une certaine ambivalence, notamment à cause de leur rôle de conseil et de leur culture à prédominance scientifique. Deux séries de question seront évoquées ici : celle de la rareté des avis défavorables, celle du statut des recherches ne présentant pas d'intérêt en matière de santé publique ou d'innovation.

2.1.4.1 La question des avis défavorables

Même si, on l'a vu plus haut, le taux d'avis défavorables délivrés par les comités n'est pas un bon indicateur d'efficacité, la rareté des avis défavorables des comités (entre 2001 et 2003 : 0,8% à 1,4% de toutes les RBM initiales et 0,3 et 0,6% des amendements) pose problème.

- Ou bien les comités ont réussi par leur activité officieuse de conseil (demandes de modification ou d'amendements, avis sous réserve) à améliorer les garanties offertes aux personnes jusqu'à rendre acceptables la quasi-totalité des projets et à éliminer les projets insuffisants en décourageant les promoteurs. Ce rôle, pour positif qu'il soit ne correspond pas, on l'a vu en 1^{ère} partie, à la vocation exacte des comités et pose la question de l'indépendance de leurs avis.
- -ou bien les investigateurs et les promoteurs n'ont pas besoin du filtre des comités pour proposer des recherches répondant à tous les critères d'une évaluation positive, du fait en particulier de la multiplicité des instances amenées à se pencher sur le berceau des nouveaux projets.
- Ou bien les comités n'exercent pas leur vigilance avec une rigueur suffisante. A cet égard on relèvera que le nombre de suspensions de recherches décidées par les autorités compétentes sur la base de réserves majeures qui pourtant n'avaient pas été relevées par les CCPPRB n'est pas négligeable :
 - Pour la DGS : 33 en 2001, 24 en 2002, 3 en 2003
 - Pour l'AFSSAPS : 28 suspensions d'essais de médicaments en 2002 et 9 en 2003.

2.1.4.2 La difficile émergence de l'argumentation éthique dans la construction des avis

On s'appuiera sur deux exemples d'avis défavorables parmi ceux relevés par la mission et issus de comités différents et sur la polémique autour de l'essai CCR5 pour illustrer la difficulté de l'exercice éthique au sein des comités.

- Le premier consiste en une demande d'avis sur un dossier de cosmétologie déposé par un industriel. Il vise à évaluer l'efficacité et la tolérance d'un produit cosmétique sur l'Herpes labial simplex. L'étude est prévue en double aveugle, *versus placebo*, en deux groupes parallèles de 40 sujets chacun observés en ambulatoire. Les sujets retenus seront ceux qui auront développé une poussée herpétique, parmi un groupe de 160 volontaires irradiés avec des ultraviolets pour tenter de provoquer l'apparition des lésions labiales. Un groupe sera alors traité et l'autre pas.

Au terme de 3 délibérations du CCPPRB et de demandes d'explications à l'investigateur, le comité en conclut, « *qu'il n'est pas possible d'accepter l'idée d'induire de manière intentionnelle chez un sujet susceptible, une poussée herpétique, surtout si l'objectif est d'évaluer l'intérêt d'un produit cosmétique n'ayant jamais démontré une efficacité thérapeutique* ».

- Le deuxième exemple est tiré d'un projet de recherche par imagerie fonctionnelle (IRM) sur les marqueurs cérébraux spécifiques des états anxieux aigus. L'étude porte sur une centaine de sujets. Elle vise à la mise au point d'un modèle d'attaque panique et d'anxiété anticipatoire, à l'étude des différences de réaction possibles liées au sexe enfin à l'évaluation d'un médicament anxiolytique connu, sur ce modèle. L'attaque panique est provoquée par l'injection d'un produit déjà utilisé pour ce faire par d'autres équipes de recherche, le CCK4, ses effets sont étudiés sur les neuro-marqueurs par IRM ainsi que sa résolution après administration de l'anxiolytique.

A l'issue de 2 séances, malgré l'avis favorable de 2 rapporteurs, le comité estime que la mise en route de ce projet de recherche fait naître des incertitudes sur l'absence de modifications pathologiques durables du comportement chez les volontaires sains qui pourraient s'y prêter. De plus, la création d'un nouveau modèle d'anxiété chez le volontaire sain pose un problème d'éthique majeur. L'avis défavorable développe les arguments relatifs aux risques encourus par les patients, alors même que le rapporteur, les considérait levés par la réponse du promoteur. L'argument éthique présent depuis le début, n'est finalement joint qu'à la fin, comme un argument supplémentaire, même s'il est présenté comme majeur.

Par ailleurs et sans procéder à une quelconque généralisation, on ne saurait laisser passer sous silence une affaire récente qui a posé problème : il s'agit des essais sur les molécules anti CCR5 qui bloquent la réplication du virus du sida. Les essais de phase 1 avaient fourni des données scientifiques sur l'efficacité du produit. En revanche, le débat restait ouvert sur le type de patients à inclure dans les essais de phase 2 : pouvait-on, à ce stade, tester les produits sur des malades vierges de traitement et présentant une immunodépression profonde ? Un débat éthique sur le sujet a été ouvert par le groupement intérêt associatif traitement des recherches thérapeutiques sur le sida (TRT5) qui adressa en fin d'année 2004 un courrier à tous les CCPPRB pour les alerter sur les critères d'inclusion et de sortie de l'essai.

Parmi les comités qui répondirent à ce courrier, la majorité refusa de prendre position estimant que "seul le CCPPRB concerné pouvait donner un avis sur ce dossier". De son côté, le CCPPRB qui avait donné son accord à cet essai le justifia de la façon suivante : "les textes remis par l'investigateur et le promoteur ont été tout particulièrement analysés par deux personnalités compétentes de notre comité. Ils nous ont fait part, comme vous l'avez fait, des incertitudes existantes mais qui sont la base de toutes recherches cliniques. Après des délibérations prolongées et surtout, après analyse détaillée des documents d'information et de la lettre de consentement, le comité a considéré que la protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale était scrupuleusement respectée dans l'essai en cause. Nous avons pu également noter qu'il y avait parmi les investigateurs de cet essai les plus grands spécialistes de la discipline concernée."⁹⁹

En mars 2005, le conseil national du sida, saisi par les associations a émis l'avis suivant: « les promoteurs doivent dans un premier temps, durant les phases permettant de définir les doses optimales, s'assurer de l'efficacité et de la tolérance du nouveau traitement en association avec d'autres antirétroviraux chez les patients dont la maladie est à un stade peu avancé, avec un taux de CD 4 > 200 mm³ et une charge virale inférieure à 100 000 copies/ml". Le Conseil estimait que l'on pouvait étendre à des patients "naïfs" de traitement "l'évaluation du nouveau traitement *mais uniquement dans un second temps*, une fois la sécurité et l'efficacité établie chez les patients pour qui les risques sont moindres". La divergence avec le CCPPRB était flagrante.

Il est intéressant de savoir que trois des plus grands laboratoires mondiaux sont en compétition dans cette course aux anti-CCR5. L'un d'entre eux a finalement décidé de retirer son essai d'Espagne, d'Allemagne et de France, « pays où les agences sanitaires, les instances éthiques et les activistes font trop de résistance »¹⁰⁰.

2.1.4.3 La question posée par la pertinence pour la santé publique de certaines recherches

Au-delà même de l'absence de risque et en lien avec la notion de "pertinence" de la recherche que les comités sont tenus d'évaluer¹⁰¹, les personnes ne devraient-elles pas être protégées ou du moins expressément alertées par rapport à des recherches qui ne présentent pas d'intérêt en termes de santé publique ou de potentiel d'innovation (essais de "me-too", expériences à finalité de marketing, certains essais sur des cosmétiques ou des alicaments) ? La mission a relevé que de nombreuses recherches sont qualifiées par les comités de « promotionnelles » dans leurs discussions internes¹⁰².

Or l'absence d'intérêt d'un essai clinique au regard de la santé publique ne constitue pas aujourd'hui un motif d'avis défavorable des CCPPRB, si les risques sont jugés acceptables.

⁹⁹ Dossier fourni par TRT5 et entretien avec ses représentants

¹⁰⁰ Le monde du 15 avril 2005

¹⁰¹ A .L.1123-7 du code de la santé publique

¹⁰² C'est les cas notamment des médicaments « me too » qui proposent une pénultième version d'un médicament de référence ou de certaines recherches en cosmétique.

Mais, la discussion sur la balance bénéfices risques, explicitement exigée par la nouvelle loi, est l'occasion d'introduire la question de l'intérêt collectif de la recherche, dans les nouveaux CPP¹⁰³. Ceci pourrait les conduire à émettre un avis défavorable au motif de l'insuffisance probable de bénéfice collectif apporté par la recherche.

Les membres des CPPRB, avec d'autres, avancent qu'un CPP ne serait pas fondé à porter des avis défavorables sur ces arguments alors que la puissance publique accorde le plus souvent la mise sur le marché au titre du service médical rendu à des produits de type me-too. Ils estiment que ce critère n'est pas explicitement prévu par la loi (il ne s'agit pas ici réellement de pertinence scientifique). Ils jugent que l'intérêt scientifique et l'apport à la santé publique ne se décrètent pas à l'avance et qu'il faut respecter la liberté des chercheurs et des promoteurs.

Cependant il faut relever que l'article L. 1122-1 nouveau du CSP a introduit l'obligation pour l'investigateur d'informer les personnes sur « les éventuelles alternatives médicales », ce qui ouvre la porte à un dialogue sur ce que l'on peut attendre de la recherche en matière d'avancée thérapeutique. Il paraît donc logique que la note d'information distribuée au patient après validation par le comité comporte des éléments sur l'intérêt de l'essai du point de vue de l'innovation ou de l'amélioration à en attendre pour la santé publique. Les comités qui valident ces notices devraient y veiller. Allant plus loin, la mission estime que les attendus qui motiveront l'avis du comité fassent mention de la pertinence ou de la neutralité pour la santé publique du projet de recherche concerné. On rappelle que la loi prévoit la diffusion de "répertoires de recherches biomédicales autorisées" : ceux-ci pourraient reprendre in extenso les avis motivés des CPP.

Recommandation 1. Les CPP devraient veiller à ce que les notes d'information distribuées aux patients fassent mention du degré d'intérêt (élevé ou faible) attendu de la recherche pour la santé publique. Cette mesure relève d'une circulaire.

Recommandation 2. Les répertoires de recherches biomédicales autorisées devraient publier les avis des CPP avec leur motivation. Cette mesure relève d'une circulaire.

Au vu des exemples qui viennent d'être donnés, il apparaît que la vigilance éthique et le débat sur la balance bénéfices/risques méritent d'être encore renforcés et approfondis. Le développement à prévoir des spécialités de thérapie génétique, cellulaire ou cellulaire xéno génique, de traitements de plus en plus ciblés exigeant des études précoces sur mesure renforce cette nécessité.

2.2 La directive européenne et les lois de 2004 exigent un développement de la professionnalisation des CPP

Les lois du 6 août 2004 et surtout celle du 9 août qui transpose la directive européenne 2001/20/CE sur les essais cliniques de médicaments et en élargit les dispositions à toutes les formes de recherche biomédicale renforcent le rôle des comités et en étendent les missions.

¹⁰³ On emploiera ce sigle, au lieu du sigle CCPPRB, lorsqu'il s'agit de propositions ou d'informations concernant les comités dans leur formation nouvelle de CPP prévue par la loi du 9 août et mise en place par le décret d'application en cours.

L'application des dispositions des lois du 6 et 9 août 2004 est subordonnée à la parution de textes réglementaires. Leur entrée en vigueur est donc différée et les dispositions actuelles continuent à s'appliquer. Cela concerne principalement les comités : agrément, composition, nomination des membres et fonctionnements (article L.1123-1 à L. 1123-5). Cela concerne aussi la procédure d'avis des comités ainsi que le déroulement de la recherche (événements et effets indésirables et procédures de fin de recherche). Les dispositions relatives aux collections d'échantillons biologiques (L. 1243-4 et L. 1123-7) et aux recherches au caractère militaire (L.1121-13 et L.1123-4) sont également subordonnées à la parution des décrets. Il en est de même pour les recherches portant sur les soins courants (L.1121-1) et les répertoires publics (L.1121 – 15).

Le décret d'application de la loi qui va être soumis au mieux au Conseil d'état en juillet 2005 ne sera probablement pas signé avant l'automne. Il comportera lui-même des mesures transitoires pour donner le temps au préfet d'agréeer les comités et de désigner les nouveaux membres : les CPP ne seront constitués qu'à partir de là. Les CCPPRB actuels continueront à exercer leur mission jusqu'à leur transformation en CPP.

2.2.1 Les comités deviennent des organes délibératifs

Ils perdent leur caractère consultatif et de ce fait, changent de dénomination. Ils deviennent des CPP, comités de protection des personnes.¹⁰⁴ Aucune recherche biomédicale en (notion définie par l'article L.1121-1 du code de la santé publique) France " *ne peut être mise en œuvre qu'après avis favorable*" d'un comité de protection des personnes. L'avis du comité acquiert force exécutoire : s'il est négatif, il empêche la réalisation du projet. L'autorisation de l'autorité compétente est également requise (L.1121 – 4)

La loi dispose (L. 1123-7) que le comité « *se prononce par avis motivé dans un délai fixé par voie réglementaire.* »

La question se pose de savoir ce qui se passe si le comité n'a pas émis d'avis dans les délais.

Dans cette hypothèse, l'analyse est la suivante :

- En droit interne : les articles 21 et 22 de la loi du 12 avril 2001 prévoient que le silence de l'administration dans le délai imparti vaut rejet sauf si un décret en conseil d'état en décide autrement.
- En droit communautaire, l'article 9 de la directive crée une dissymétrie entre avis du comité et autorisation. L'essai ne peut commencer qu'après délivrance d'un avis favorable du comité et si l'autorité compétente n'a pas refusé son autorisation. Ceci implique que le comité est tenu à une décision express alors que la décision de l'autorité compétente peut être "implicite" (considérant n°11 de la directive).
- Il y a donc convergence entre les deux approches nationale et communautaire : l'absence d'avis du comité équivaut (contrairement à la situation actuelle), à un avis défavorable et bloque le démarrage de la recherche. Un avis explicite et favorable est exigé.

¹⁰⁴ Cette appellation pêche par son manque de spécificité : le champ est en effet celui des recherches biomédicales, il eût fallu le préciser dans le sigle.

En cas de rejet tacite par le comité, cette décision peut être attaquée, notamment pour défaut de motivation si, sur demande du promoteur de connaître la motivation de la décision tacite, il n'y a pas eu de réponse dans un délai d'un mois (*cf.* article 5 de la loi du 11 juillet 1979 relatif à la motivation des actes administratifs). On rappellera ici que « *en cas de faute du comité d'un exercice de sa mission, la responsabilité de l'Etat est engagée* » (L.1123-7).

La question se pose également de savoir si les avis du comité doivent être motivés dans tous les cas. Certes la loi "CADA" ne prévoit la motivation que des décisions négatives. Mais l'opinion de l'IGAS est que l'article L.1123-7 sus mentionné est formel et qu'il s'agit d'une loi spécifique et postérieure à la loi CADA: tous les avis des comités, y compris les avis favorables, doivent être motivés, ce qui va dans le sens de la transparence et de la rigueur.

2.2.2 Leur champ de compétence est élargi

Les CPP couvrent un champ plus vaste qu'antérieurement, mais avec avis consultatif :

- Sur la validité de certaines recherches sur les soins courants : "*lorsque tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle mais que des modalités particulières de surveillance sont prévues par un protocole*¹⁰⁵", ce protocole est "obligatoirement soumis à l'avis consultatif" du CPP.
- Sur le projet de déclaration de constitution de collections d'échantillons biologiques humains (tissus et cellules issus du corps humain, organes, sang, ses composants et produits dérivés) ou en cas d'"*utilisation d'éléments et de produits du corps humain à des fins scientifiques relevant d'un changement substantiel de finalité par rapport au consentement*"¹⁰⁶ initialement donné.
- Un suivi d'événements et effets indésirables. Les comités se voient désormais notifier par le promoteur les événements et effets indésirables définis pour chaque type de recherche. Ils doivent s'assurer, on l'a vu plus haut, "*si nécessaire, que les personnes participant à la recherche ont été informées de ces effets et qu'elles confirment leur consentement*".

¹⁰⁵ A .L.1121-1

¹⁰⁶ L'article A.1243-3 du CSP les charge d'" *évaluer la qualité de l'information des participants, les modalités de recueil du consentement et la pertinence éthique et scientifique du projet*"

2.2.3 *A l'intérieur du champ traditionnel, leur mission est étendue, avec une orientation éthique renforcée.*

Par rapport aux dispositions de la loi du 20.12.1988¹⁰⁷, le contenu des avis des CPP est notablement élargi et ce, dans la direction d'une protection améliorée.

- Sur le plan de la protection éthique, la nouvelle version de l'article 1123-7 du CSP¹⁰⁸
 - Insiste davantage sur la qualité de l'information écrite ainsi que sur le recueil du consentement (*l'adéquation, l'exhaustivité et l'intelligibilité des informations écrites à fournir ainsi que la procédure à suivre pour obtenir le consentement éclairé*) ;
 - Crée une possibilité de délai de réflexion, nouvelle garantie éthique d'importance ;
 - Introduit la charge de vérifier les interdictions de participer simultanément à une autre recherche et les périodes d'exclusion ;
 - Conditionne la validité d'une recherche sur les personnes incapables de donner leur consentement éclairé à l'étude de la justification de cette recherche ;
 - Oblige le promoteur à indiquer « de manière motivée, si la constitution d'un comité de surveillance est ou non prévue »

- Sur le plan scientifique et éthique, la nouvelle loi :
 - Charge le CPP d'examiner la question des modalités de recrutement des participants. Cela permet d'éviter que des personnes s'engagent dans des recherches qui risquent de ne pas déboucher, faute d'inclusions suffisantes. Ce point constitue une garantie éthique nouvelle, intéressante car de fait, les difficultés de recrutement, notamment chez les enfants peuvent conduire à des inclusions inutiles et pourtant implicant, pour les personnes.
 - Donne au CPP le soin non seulement d'examiner la pertinence de la recherche mais aussi "le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus / risques attendus", ce correspond à une exigence éthique majeure, celle que recouvre le principe de non-malfaisance.

¹⁰⁷ Le comité rend son avis sur les conditions de validité de la recherche au regard de la protection des personnes, notamment la protection des participants, leur information avant et pendant la durée de la recherche et les modalités de recueil de leur consentement, les indemnités éventuellement dues et la pertinence générale du projet et l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre, ainsi que la qualification du ou des investigateurs ».

¹⁰⁸ « Le comité rend son avis sur les conditions de validité de la recherche, notamment au regard de :
 – la protection des personnes, notamment la protection des participants ;
 – l'adéquation, l'exhaustivité et l'intelligibilité des informations écrites à fournir¹⁰⁸ ainsi que la procédure à suivre pour obtenir le consentement éclairé, et la justification de la recherche sur des personnes incapables de donner leur consentement éclairé ;
 – la nécessité éventuelle d'un délai de réflexion ;
 – la nécessité éventuelle de prévoir, dans le protocole, une interdiction de participer simultanément à une autre recherche ou une période d'exclusion¹⁰⁸ ;
 – la pertinence de la recherche, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus et le bien-fondé des conclusions ;
 – l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre ;
 – la qualification du ou des investigateurs ;
 – les montants et les modalités d'indemnisation des participants ;
 – les modalités de recrutement des participants.

2.2.4 Des délais plus exigeants

Dans le projet de décret pris en application de la loi du 9 août, le comité saisi des demandes d'avis doit se prononcer dans un délai de 35 jours. Mais il ne peut plus formuler qu'en une seule fois une demande au promoteur pour les informations complémentaires qu'il estime nécessaires à l'examen du dossier. Il peut également demander au promoteur de modifier son projet. Dans ce cas, le comité doit se prononcer dans un délai de 60 jours à compter de la date de réception du dossier, ce délai étant suspendu jusqu'à réception des éléments demandés ou le cas échéant, du projet modifié.

Cette obligation de formuler des demandes en une seule fois et le délai maximum de 60 jours créent des contraintes nouvelles pour la programmation des séances de discussion. On a vu que cette question des délais des CPP devait tenir compte aussi des problèmes posés par la possibilité de saisine simultanée par les promoteurs des autorités compétentes.

Davantage de débat éthique, davantage de professionnalisation : ces deux exigences peuvent sembler difficiles à concilier car il est certain que le débat éthique implique regard extérieur, recul, indépendance et se marie bien avec bénévolat et société civile.

A l'inverse, la professionnalisation peut "chasser" le bénévolat : le volontaire ne risque-t-il pas de se « désimpliquer » si le professionnel prend trop de place et si les exigences "bureaucratiques" se renforcent ?

Une des préoccupations de la mission est de tenir le chemin de crête étroit qui sépare bénévolat (qu'il faut encourager) et professionnalisation (qu'il convient de renforcer). Il importe d'en tirer les conséquences sur l'organisation et le fonctionnement des CPP.

2.3 Les implications de la prise en compte de ces finalités sur les CPP

Les deux exigences ont d'évidentes implications sur la composition, l'organisation et le fonctionnement des comités. Elles conduisent en premier lieu à renforcer la composante "société civile" du comité mais touchent aussi à la manière de discuter et d'évaluer les projets.

2.3.1 Renforcer la société civile au sein des C.P. P.

Dans toute recherche, les aspects éthiques et scientifiques sont étroitement intriqués selon l'idée : "Tout ce qui n'est pas scientifique n'est pas éthique"¹⁰⁹. Le critère scientifique est essentiel, incontournable.

Mais, nécessaire, cette condition n'est pas suffisante pour autant : tout ce qui est scientifique n'est pas nécessairement éthique. Le volet éthique comporte donc un élément de spécificité qui n'est pas épuisé par l'évaluation scientifique. A cet égard, les membres non scientifiques, n'appartenant pas à des structures hospitalières ou proches de la recherche, mais bénévoles, indépendants devraient par nature être bien placés pour questionner les recherches du point de vue non pas du chercheur mais de la personne amenée à participer à des recherches.

¹⁰⁹ Citation du Pr Jean Bernard

2.3.1.1 Pour une implication forte des membres de la société civile

Pour être davantage présents et actifs au sein des CPP, les membres de la société civile devraient être en nombre équilibré par rapport aux professionnels médicaux et scientifiques. Ils devraient bénéficier d'une formation.

➤ Une composition équilibrée

Si le chiffre de 12 membres, avec autant de suppléants, peut sembler trop élevé, analyse qui est confirmée par l'absentéisme relevé de première partie de rapport, il est préoccupant de voir que le projet de décret prévoit un chiffre de 15 membres et autant de suppléants. La mission estime que les CPP méritent des membres à part entière, réellement présents et au fait des questions souvent très techniques qui sont soumises aux comités.

Dans la même optique, il est nécessaire si l'on veut favoriser le débat éthique de prévoir une parité entre le collège scientifique et le collège de la société civile, voire une sur-présentation de ce dernier permettant de compenser l'influence nécessairement supérieure, à cause de son expertise et son prestige, du premier collègue.

On lira en annexe le témoignage d'un représentant de la société civile donnant sa démission à cause de sa difficulté à introduire dans les séances du comité le volet éthique de la protection des personnes. D'autres témoignages de cette mise en porte à faux des représentants de la société civile ont été donnés à la mission. Voici quelques extraits de cette lettre : "...les passionnantes réunions du CCPPRB réunissent des personnes très compétentes dans les domaines requis, et il n'est que rarement fait référence à des questions spécifiquement éthiques. Chacun maîtrise parfaitement les enjeux de relecture critique du document de consentement et ce sont davantage les pré-requis scientifiques et méthodologiques que les argumentations d'ordre éthique qui semblent prévaloir. À aucun moment il ne nous été demandé de développer, ne serait-ce qu'à titre pédagogique, une véritable approche éthique".

Recommandation 3. Fixer le nombre de membres des comités à un chiffre de 10 personnes. Prévoir un collègue représentant la société civile égal en nombre au collègue médico-scientifique. Cette mesure est d'ordre réglementaire.

➤ Une politique de recrutement proactive

Il est nécessaire et possible d'adopter une démarche volontariste de prospection et de mobilisation de membres issus de la société civile, enseignants, juristes, représentants de courant de pensée divers, professionnels du social, retraités d'horizons variés. Le nouveau décret prévoit un système d'appel à candidatures qui pourraient se faire par des moyens de communication adéquats (presse locale, affichage, réseaux associatifs, réseaux de proximité). 27 comités sur les 39 ayant renseigné le questionnaire 2004 de la CNCP¹¹⁰ sont favorables à cette méthode.

Sans tomber dans la cooptation, il serait certainement fructueux –la mission s'en est assurée sur place- de mobiliser aussi les membres des CPP car ceux-ci sont directement intéressés à trouver des collègues. Par ailleurs, il est certain que la participation des représentants d'usagers – innovation majeure de la loi du 9 août - ouvrira l'éventail du possible.

¹¹⁰ Ibid. cit. note de bas de page n° 18

Il sera important que la DRASS vérifie que les postes du collège de la société civile ne soient pas en réalité occupés par des médecins ou d'anciens médecins. Au total, il est indispensable de mobiliser les DRASS sur ce sujet et de leur donner les moyens d'accomplir la mission correctement.

➤ La formation des membres

Il est élémentaire que les futurs membres des comités soient, avant de donner leur accord à leur désignation, dûment informés sur leur mission : contexte de la recherche biomédicale en France, rôle des CPP, modes de fonctionnement.

Il est important aussi que les membres bénéficient de formations qui leur permettent d'être rapporteurs sur des protocoles et de s'impliquer dans les débats. 25 des CCPPRB sur les 39 ayant répondu au questionnaire de la CNCP jugent que la formation des membres devrait être obligatoire. Mais le temps des volontaires est à ménager et ces formations qui peuvent être faites sur place ou en inter région ne doivent pas être trop accaparantes.

Recommandation 4. Prévoir une formation des membres à l'évaluation et à la discussion des projets de recherches biomédicales. Cette mesure est à préconiser par circulaire et à financer sur le budget de l'Etat.

➤ Une politique d'indemnisation des membres

Notamment pour pallier les difficultés de recrutement et favoriser la participation active des membres représentant de la société civile, un système d'indemnisation forfaitaire des membres qui subissent des pertes de rémunération doit être mis en place. L'indemnisation de certains des membres des comités avait d'ailleurs déjà été proposée par le sénateur HURIET et portée lors des débats parlementaires en 2001, notamment en ce qui concerne les professions libérales : médecins, pharmaciens, et juristes¹¹¹. Par ailleurs, on l'a vu plus haut, la rémunération des rapporteurs s'est généralisée mais à des taux et dans des conditions variables. Le principe d'un barème national d'indemnisation des rapporteurs est largement soutenu par les membres actuels des comités. Ils récusent en revanche le principe de jetons de présence pour tous.

Tableau 7. Modalités d'indemnisation renforcée des membres

	REPOSES			OBSERVATIONS
	OUI	NON	S.R	
Indemnisation des membres :				
« Jeton de présence »	16	19	4	
Rémunération des rapporteurs	28	11		Déjà en cours dans plusieurs comités
Indemnités pour professions libérales	29	9	1	
Pensez-vous que cette disposition favoriserait l'assiduité?	23	9	7	

Source : CNCP Enquête sur le fonctionnement des comités avril 2005

¹¹¹ Question écrite n° 37278 de M.E.HAMEL (Rhône - RPR) Mise en place d'un mécanisme d'indemnisation de certains membres des comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB) : M. Emmanuel Hamel attire l'attention sur la mise en place d'un mécanisme d'indemnisation spécifique pour certains membres des CCPPRB, notamment pour les médecins généralistes, les pharmaciens et les juristes exerçant une profession libérale. Il aimerait savoir si à ce jour une telle indemnisation a été mise en place. A combien s'élève-t-elle ? Pour combien de bénéficiaires ?

Le projet de nouveau décret en discussion tout en maintenant le principe de gratuité prévoit d'indemniser " les membres du comité ayant une perte de revenu du fait de leur participation aux séances, les experts, les spécialistes et les rapporteurs".

Recommandation 5. L'indemnisation des rapporteurs et des membres appartenant à des professions libérales doit devenir systématique dans les CPP, avec des barèmes de référence établis par la tutelle. Cette mesure est à prendre par circulaire et à financer sur le budget des CPP.

Il restera à définir une doctrine sur au moins deux points : L'éventualité du recours systématique à des experts externes et l'existence de taux différenciés pour les rapporteurs « scientifiques » et « consentement ».

- Le recours préférentiel à des experts externes.

La mission estime que le recours à l'expertise externe pour les aspects scientifiques devrait être privilégié, dès lors que les promoteurs auront à transmettre les éléments nécessaires et que les comités n'auront plus besoin que d'expertise complémentaire éventuelle. C'est le moyen pour les comités d'alléger leurs charges et de se recentrer sur les questions éthiques soulevées par la protection des personnes. Il conviendrait d'approfondir les conditions de sa mise en place en pratique¹¹².

- L'existence de taux différenciés pour les rapporteurs « scientifiques » et « consentement ».

Même si cette pratique a pu être justifiée jusqu'à présent par la nécessité de ne pas trop s'écarter des taux d'indemnisation des fonctions d'expertise pratiqués ailleurs, et par la moindre technicité des rapports « consentement » plus rapidement rédigés¹¹³, elle reste critiquable car elle aboutit à minimiser au sein même des comités l'importance des questions plus spécifiquement relatives à la protection des personnes. L'externalisation des rapports scientifiques pourrait contribuer à résoudre ce problème, avec un seul rapporteur membre du comité, scientifique ou non, qui serait chargé de dégager les questions clés soulevées par la recherche.

L'exigence d'un "plus" d'éthique passe aussi par des garanties d'indépendance de tous les membres par rapport aux promoteurs, y compris les promoteurs institutionnels. L'indépendance absolue n'existe certes pas. Mais deux sortes de garanties sont irréductibles : la transparence sur les conflits d'intérêt et le fait pour un membre de ne pas rapporter et de ne pas être présent à une délibération lorsque se présente un dossier susceptible de l'impliquer. A cet égard, la nouvelle loi prévoit des déclarations d'intérêt qui n'existaient pas auparavant. On pourrait aussi proposer que les projets impliquant un membre soient évalués par un autre comité.

¹¹² La plupart des comités semblent estimer que le recours à l'expertise externe comporte beaucoup d'inconvénients qui limitent son intérêt potentiel : non seulement les experts seraient difficiles à trouver, mais leurs rapports ne seraient pas toujours de bonne qualité, peu argumentés, souvent rendus avec retard, et ils ne participeraient pas aux réunions du comité.

¹¹³ Deux à quatre heures pour les rapports scientifiques, environ deux heures pour les rapports consentement selon les comités enquêtés

2.3.1.2 Donner des moyens à l'éthique de la discussion

La séance au cours de laquelle les projets de recherches sont présentés et discutés joue un rôle central dans la vie des comités. Au cours de cette réunion un temps suffisant doit être laissé à la libre discussion.

➤ Le rôle crucial de la séance

Dans les exemples cités plus haut d'avis négatifs, l'analyse détaillée de la construction de l'avis¹¹⁴ a montré l'apport des séances de discussion en tant que telles. C'est la discussion, au terme de plusieurs séances qui a permis que s'élaborent collectivement les avis définitifs avec une motivation claire du type « il n'est pas éthique d'induire des lésions pour pouvoir les traiter ».

La thèse de doctorat de médecine soutenue par Isabelle FAURIEL en 2004 s'est inscrite dans un PHRC de 1998. Elle a porté sur 19 CCPPRB visités au cours de l'année 2001 (57 entretiens, analyse de 35 séances, de 137 nouveaux dossiers et de 214 rapports)¹¹⁵.

Elle démontre l'importance de la séance dans la construction de l'avis du comité. Si le travail des rapporteurs reste la base des avis (selon 77% des membres enquêtés par l'auteur les rapporteurs "influencent la décision en raison de leur connaissance de l'ensemble du dossier"), la discussion en séance (citée par 29 membres sur 32 interrogés) apporte une plus-value inégalable :

- elle fait émerger de la part des rapporteurs des observations qui ne figuraient pas dans le rapport écrit
- elle suscite du fait de la multidisciplinarité et sans doute du regard extérieur des remarques positives et négatives non abordées par le rapporteur. La fonction critique apparaît prédominante. Les considérations éthiques tiennent, au cours de ces séances, une place essentielle.

➤ Les conditions d'une éthique de la discussion

Ce thème a fait l'objet de réflexions théoriques. Celles du philosophe Jurgen Habermas¹¹⁶ mettent en avant un certain nombre de principes pour garantir la création d'une situation idéale de parole. Ce sont : la publicité de l'accès, l'égalité dans l'initiation et la continuité de la discussion, l'égalité dans la commande et l'opposition, la sincérité des participants, la possibilité de prendre position sans contrainte.

Dans le domaine de la décision éthique elle-même, les principes reconnus dans les instances françaises et étrangères sont, rappelons le, les principes de bienfaisance, de non-malfaisance, le respect de l'autonomie, la question de la justice et de l'égalité d'accès. Ils sous-tendent les avis des comités.

¹¹⁴ voir annexe

¹¹⁵ *Ibid. cit. note de bas de page n° 9*

¹¹⁶ De l'éthique de la discussion- Paris : Cerf, 1992. -

Les théoriciens de l'éthique, en particulier lorsqu'il s'agit de casuistique (analyse au cas par cas de projets de recherche ou de situations cliniques) mettent en avant l'importance de la méthodologie et du temps réservé à l'analyse et à la délibération¹¹⁷. FAURIEL insiste beaucoup sur ce dernier point : "*lorsqu'une séance comporte plus de 6 dossiers, il y en a au moins un qui n'est pas traité*". C'est ainsi que sur les 19 comités étudiés et sur 137 dossiers de protocoles de recherche, "*27% des dossiers n'ont pas été discutés par manque de temps et parce que les membres en séance font majoritairement confiance aux rapporteurs*".¹¹⁸. Or il est essentiel, du point de vue éthique comme du point de vue légal, que tous les dossiers soient débattus en séance, même s'il peut se présenter des dossiers répétitifs et simples.

2.3.2 Maîtriser la charge de travail des CPP

Le recentrage du fonctionnement des comités sur la séance avec un temps suffisant consacré à la discussion éthique entraîne des conséquences importantes non seulement sur le fonctionnement de chaque comité mais sur l'organisation du dispositif d'ensemble. La mission proposera en 3^{ème} partie de mutualiser et de contenir ces missions pour permettre aux comités de continuer à fonctionner sur une base de volontariat des membres sans les décourager par une sollicitation excessive.

2.3.2.1 Tirer les conséquences de la priorité donnée à l'éthique de la discussion

La mission a constaté, comme FAURIEL, que les comités ne peuvent traiter valablement, en respectant les principes d'une discussion éthique, qu'entre 5 et 7 dossiers de nouvelles recherches médicales biomédicales durant les 3 heures maximales utiles qui peuvent leur être consacrées, sachant qu'elles doivent également traiter des amendements.

Or on l'a vu en première partie, les membres des comités – président, rapporteur et autres participants aux séances – ne peuvent pas, - sauf à démissionner en fait ou en droit - dédier plus de temps qu'aujourd'hui à l'activité des comités. Une séance mensuelle, soit une dizaine de séances par an, avec une moyenne de cinq nouveaux projets paraît être un chiffre raisonnable permettant de garantir de bonnes conditions à l'éthique de la discussion. Ce chiffre moyen a été discuté lors de la réunion tenue le 12 mai 2005 par l'IGAS avec des représentants de la conférence nationale et des comités rencontrés par la mission. Cette référence a été également proposée à la tutelle.

Un certain consensus semble se dégager autour de l'idée que, pour concilier bénévolat et qualité du travail, le chiffre moyen de 50 nouvelles RBM par an peut être considéré comme un indicateur raisonnable d'activité pour un CPP donné. Les nouvelles recherches biomédicales, au cœur de la mission des CCPPRB entraînent en effet l'autre activité principale des comités: l'examen des amendements.

C'est la raison pour laquelle – on le verra plus loin – les scénarii sont bâtis sur cette hypothèse. C'est aussi pourquoi il importe de concentrer au maximum la charge de travail des comités sur l'évaluation des projets et des amendements.

¹¹⁷ Beauchamp Childress : "principles of biomedical ethics" Oxford 2001

¹¹⁸ p 112 de la thèse.

2.3.2.2 Contenir l'ensemble de la charge de travail des comités

Les nouvelles dispositions législatives ont des implications sur la charge de travail des comités.

Par rapport à la situation antérieure, les facteurs de diminution sont les suivants :

- Tendance sur la longue durée à la baisse du nombre de nouvelles recherches soumises aux comités (de 2405 en 1998 à 2157 en 2003) ;
- Suppression de la distinction entre recherches BID et SBID¹¹⁹ qui accaparait beaucoup d'énergie ;
- Transfert à l'autorité de tutelle de la fonction d'analyse juridique exercée de fait par les comités (qualification des recherches et leur soumission ou non au champ de la loi) ;
- Réduction de la fonction de conseil au strict nécessaire. Renforcement des obligations des promoteurs, y compris des promoteurs publics (disparition de la fonction d'aide au montage des dossiers)¹²⁰ ;
- Diminution prévisible du nombre d'amendements s'ils sont effectivement taxés ;
- Renforcement des compétences internes (secrétariat, temps arc) autorisant une meilleure organisation des travaux.

Les principaux facteurs d'alourdissement des charges sont les suivants :

- Le facteur principal est le changement de statut des avis des comités qui va entraîner une charge et des modes de travail nouveaux : allongement du temps de débat susceptible de diminuer la "productivité" des comités (baisse du nombre de projets examinés par séance); examen exhaustif de tous les critères, motivation des avis, archivage (voir plus loin) ;
- Les demandes d'avis sur les essais sur les soins courants évoqués plus haut. En réalité, pour partie considérés comme des recherches biomédicales, lorsqu'ils comportaient des modalités de surveillance particulière, ils entraient déjà dans le champ des CCPPRB. La mission propose que la DGS constitue un groupe de travail chargé de définir rapidement les principaux éléments de cadrage concernant les soins courants et les protocoles ne relevant pas de la loi ;
- Les avis sur les collections d'échantillons et le changement substantiel de finalité dans l'utilisation d'éléments et de produits du corps humain. Le "stock" est aujourd'hui inconnu. L'impact de cette nouvelle mission ne devrait pas être considérable si on la limite à la constitution proprement dite de collections en excluant la régularisation de celles qui sont déjà constituées. Il faut être pragmatique en la matière.

¹¹⁹ Avec Bénéficiaire Individuel Direct (BID) et Sans Bénéficiaire Individuel Direct (SBID)

¹²⁰ L'Ordonnance n° 2005-406 du 2 mai 2005 art. 9 I Journal Officiel du 3 mai 2005 (Article L6142-13) créée par ailleurs dans chaque centre hospitalier et universitaire « un comité de la recherche en matière biomédicale et de santé publique consulté sur des matières déterminées par voie réglementaire, notamment sur les conditions dans lesquelles l'établissement organise sa politique de recherche... »

- Le suivi d'événements et effets indésirables. Il pourrait générer une nouvelle charge de travail importante si les comités étaient en première ligne sur ce sujet. En réalité, seule l'autorité compétente possède l'expertise nécessaire pour analyser les EIG qui lui sont déclarés par les promoteurs et décider s'ils nécessitent de modifier l'information des personnes, dans le cas où l'effet est bien imputable au produit testé. Pour ces raisons, il apparaît que la mission de vérification finale de la bonne information des personnes confiée aux CPP devrait être considérablement allégée, s'ils n'interviennent qu'après l'expertise de l'Agence et dans les seuls cas où ou le promoteur ne mentionnerait pas explicitement qu'il a bien accompli cette diligence.

Il va de soi que les modalités de collaboration sur ce sujet devront être dûment définies et formalisées entre l'AFSSAPS et les comités. La mission insiste sur ce point.

Au total, la charge de travail devrait s'accroître dans des proportions limitées¹²¹.

2.3.3 Renforcer la professionnalisation des CPP

L'exigence de professionnalisation résulte des analyses présentées en 1^{ère} partie: base essentiellement bénévole du travail des comités, absence de formalisation des processus de travail, faiblesse des outils informatiques, modes de fonctionnement artisanaux. *A fortiori* les nouvelles missions et le nouveau statut des avis des comités appellent un effort de professionnalisation pour garantir la régularité et la traçabilité des activités du comité et améliorer la qualité du travail d'évaluation des projets d'essais cliniques soumis aux comités.

La professionnalisation, c'est-à-dire essentiellement le recrutement de professionnels et l'adoption de procès et d'outils de travaux validés et standardisés, ne doit en aucune manière évincer ou décourager les bénévoles mais être au service de l'efficacité et de la qualité accrue attendue de ces institutions. Elle devra être maîtrisée et gérée par les responsables institutionnels. Elle sera financée par une subvention publique liée aux droits payés par les promoteurs (voir plus loin)

Recommandation 6. Les comités (avec une activité standard de 50 RBM par an) doivent disposer d'un personnel permanent d'au moins un ETP : 0,5 secrétariat qualifié, 0,5 de personnel cadre d'un profil de type attaché de recherche clinique. Cette mesure est à financer sur le budget alloué par la DGS

Recommandation 7. Faire établir par la tutelle une méthodologie claire et rigoureuse d'allocation des ressources aux comités sur la base d'un budget type de fonctionnement, susceptible d'être ajusté au vu de divers éléments (prestations fournies gratuitement, niveau de l'activité du comité ...)

¹²¹ cf. chiffrage en 3^{ème} partie

2.3.3.1 *Garantir la régularité et la traçabilité des activités du comité*

Organisme indépendant, bénéficiant d'un statut défini par la loi mais engageant l'Etat s'il y a faute, doté d'un pouvoir délibératif exposé à contentieux, le comité doit à tous moments pouvoir rendre compte de son activité et de sa production qui doivent être sur le fond et sur la forme conformes aux lois et règlements.

La régularité institutionnelle : suivi des nominations, des déclarations d'intérêt - nouveauté-, indemnisation des membres et des experts sur des bases nouvelles

- La régularité des délibérations : quorums (sans compter à la fois les membres et les suppléants), présences, comptes-rendus (nouveauté pour certains CPP), motivation des décisions (nouveauté pour tous), nécessité d'un règlement intérieur ;
- La régularité administrative : documents financiers et comptables, conventions et contrats, indicateurs de fonctionnement ;
- La régularité et la traçabilité des dossiers : enregistrement, préparation et suivi des décisions, rattachement des amendements, archivage papier et informatique (10 ans)

Cela suppose des outils, des personnels et des budgets.

Recommandation 8. Les comités doivent être dotés de manière systématique : -1D'outils administratifs (statuts, règlements intérieur, conventions types, formulaires types...¹²²) - 2 De systèmes d'informations performants (notamment pour la gestion des projets de recherche -enregistrement, suivi, délais) - 3 De systèmes d'échanges de données informatisées qui soient sécurisés et permettent de communiquer avec les autorités compétentes et entre comités. Ces mesures sont à organiser avec la tutelle et la tête de réseau et à financer sur le budget des comités.

La sécurisation des locaux et la structuration de la fonction archivage constituent un autre volet de la professionnalisation attendue qui ne doit pas être négligé, compte -tenu des responsabilités juridiques liées à la protection du secret industriel.

Recommandation 9. Organiser et sécuriser la fonction archivage.

2.3.3.2 *Améliorer la qualité du travail d'évaluation des projets*

Pour exercer leur mission qui est de concilier l'intérêt de la science et celui de la société avec celui de l'individu ou avec un moindre risque pour lui, les comités doivent disposer de clés d'interprétation de la loi et d'outils : grilles d'évaluation des protocoles, guides de bonnes pratiques notamment pour structurer les débats en séance plénière, référentiels de qualité.

¹²² La tutelle leur proposera des documents -types

Ils ne doivent pas hésiter à faire appel à l'expertise extérieure, celle de l'AFSSAPS pour les médicaments expérimentaux par exemple, mais aussi demander l'aide des spécialistes de toute discipline qu'ils soient dans des organismes publics ou privés, praticiens ou universitaires.

Avec l'aide de l'autorité de tutelle et de la tête de réseau, les comités devront mettre au point des systèmes d'évaluation de la balance bénéfices risques, élément central de la décision éthique : doctrine sur le risque minimal et le risque négligeable, échelles de risque et hiérarchisation en fonction de la probabilité et de la gravité des risques, estimation des risques à long terme, mesure des contraintes pour les personnes, hiérarchisation des bénéfices, bénéfices collectifs et individuels.

Autres questions sur lesquelles il faut avancer : les conditions requises pour une bonne information écrite et les conditions de la délivrance de l'information orale qui est déterminant pour le consentement.

Par ailleurs, certains types de recherche appellent des outils d'évaluation particuliers : les différentes catégories de personnes vulnérables pour lesquelles il sera désormais exigé une "justification", les recherches portant sur les organes, les tissus, les cellules d'origine humaine ou encore sur recherches génétiques.

Cet apport potentiel du débat plénier, dont la réalité apparaît confirmée par des travaux de recherche récents, mériterait toutefois d'être optimisé par l'établissement de « bonnes pratiques » visant à le structurer et à favoriser un croisement fructueux des différentes approches ; des conditions de débat favorables à l'approfondissement des questions soulevées nécessiteraient par ailleurs de limiter le nombre de projets de recherche inscrits à l'ordre du jour. Quel que soit le référentiel, il sera important qu'au cours de la séance les projets soient passés au crible de critères détaillés, élaborés avec rigueur et exhaustivité.

Dans une optique d'amélioration de la capacité d'évaluation des recherches par les membres des CPP, il est indispensable d'organiser au mieux leur accès aux bases de données existantes, aux futurs répertoires des recherches biomédicales et d'aménager des modes de transmission opératoires entre les comités et avec les autorités compétentes.

D'une façon générale les comités ne feront pas l'économie de la mise en place d'une démarche qualité. Un référentiel d'évaluation des comités sera élaboré avec la Haute autorité de santé.

Recommandation 10. L'élaboration de grilles d'évaluation différenciées suivant les types d'essais et suivant le type de personnes à protéger, particulièrement détaillées sur la balance bénéfices/risques est une priorité. Ces grilles devraient être communes à tous les comités. Ceux-ci doivent se donner et appliquer des bonnes pratiques pour organiser et structurer le débat éthique. Ces documents sont à élaborer par un travail commun entre les comités, la tête de réseau, la tutelle et la Haute autorité de santé.

Pour que les futurs CPP puissent relever le double défi de la réorientation vers l'éthique et de la professionnalisation, il ne suffit pas qu'ils amorcent les remaniements internes qui viennent d'être présentés, il faut aussi qu'ils soient portés par un environnement adéquat qu'il s'agisse du cadre général de la régulation des recherches biomédicales ou de l'organisation de leur propre réseau.

TROISIEME PARTIE - VERS UN DISPOSITIF ORGANISÉ AUTOUR DE LA PROTECTION DES PERSONNES

En préalable à la construction de scénarios, on présentera des recommandations "macroscopiques" qui ont trait au dispositif d'ensemble d'encadrement des essais cliniques en France et au dispositif spécifique des CPP. Elles se fondent sur les constats présentés en partie 1 auxquels elles renvoient en miroir.

3.1 Des aménagements incontournables doivent être réalisés quelque soit le scénario final retenu

Ils concernent le dispositif d'encadrement des recherches biomédicales en France en y incluant la tutelle.

3.1.1 Réaménager le dispositif d'instruction des projets de recherche

On touche ici aux autorités compétentes et à leur articulation avec les CPP ainsi qu'au rôle du CCTIRS.

3.1.1.1 Renforcer la coopération entre les autorités compétentes

Il existe aujourd'hui deux autorités compétentes en France. Ceci constitue une particularité de notre pays.

Cela pose des problèmes de coût global et d'efficience du système d'encadrement des recherches biomédicales en France et des problèmes de répartition des compétences d'une autorité. La DGS qui joue à la fois le rôle de tutelle et d'autorité compétente est gravement sous dotée en moyens humains pour ces deux fonctions.

Dès demain, il sera souhaitable de rapprocher autant que faire se peut les procédures, les modalités de soumissions et d'acquiescement des droits.

Recommandation 11. L'objectif d'un guichet unique de dépôt des dossiers et d'acquiescement des droits devrait être visé à court terme. Cette mesure est d'ordre législatif.

Recommandation 12. Les attributions d'autorité compétente devraient à terme, être dévolues à l' AFSSAPS. Cette mesure est d'ordre législatif.

3.1.1.2 *Articuler le rôle des CPP avec celui des autorités compétentes*

La loi organise un recouvrement partiel des champs de compétence des autorités compétentes et des CPP. Cette interdépendance, incontournable, correspond à la volonté d'accorder un haut de degré de protection aux personnes qui se prêtent aux recherches. Il paraît toutefois souhaitable de mieux préciser les responsabilités respectives des uns et des autres.

A cet égard, si la loi charge d'une façon générale les CPP de vérifier l'acceptabilité des recherches qui leur sont soumises, et notamment le caractère équilibré de la balance bénéfices-risques, il convient de poser clairement que cela n'implique pas de leur part d'expertiser les risques liés aux recherches, mais de mettre en balance ces risques avec les bénéfices escomptés de la recherche, individuel ou collectifs. L'expertise des risques pour la sécurité des personnes doit incomber aux autorités compétentes, les CPP étant informés des risques éventuellement non mentionnés ou insuffisamment explicités dans les projets.

Ce partage de responsabilité est toutefois assymétrique: les autorités compétentes ne pouvant pas autoriser un projet de recherche dont la balance bénéfices-risques apparaîtrait déficiente (par exemple en cas de projets de recherche incluant des personnes vulnérables. De même, elles ont vocation à intervenir lorsque la note d'information et de consentement ne paraît pas suffisamment informative, au vu de risques et bénéfices de la recherche.

Recommandation 13. les CPP doivent se centrer principalement sur les questions soulevées par la protection des personnes dans les recherches (intérêt pour le patient et la collectivité, caractère proportionné de la balance bénéfice risques, modalités d'information et de consentement), et s'appuyer sur les autorités compétentes pour l'expertise des risques.

Si l'autorité compétente demande des modifications au promoteur au vu de son analyse des risques liés à la recherche, il faudrait que le CPP puisse des prendre en compte avant de rendre son avis.

3.1.1.3 *Chaîner les interventions des CPP et de l'AFSSAPS*

La loi d'août 2004 confie le portage officiel d'un dossier de recherche au promoteur qui peut s'appuyer sur un investigateur principal. Le promoteur a donc aujourd'hui la maîtrise complète de la conduite de son dossier devant les différentes instances publiques. Le bon chaînage des différentes étapes est toutefois rendu plus complexe par la possibilité de saisine simultanée d'un CPP et de l'autorité compétente¹²³. Cette formulation reprend celle de la directive européenne¹²⁴.

¹²³ Article L1121-4 (Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 art. 88 V Journal Officiel du 11 août 2004)
« La recherche biomédicale ne peut être mise en œuvre qu'après avis favorable du comité de protection des personnes mentionné à l'article L. 1123-1 et autorisation de l'autorité compétente mentionnée à l'article L. 1123-12. La demande d'avis au comité et la demande d'autorisation à l'autorité compétente peuvent ou non être présentées simultanément au choix du promoteur ».

¹²⁴ Article 9.1 de la directive 2001/20/CE du 4 avril 2001 précise « le promoteur ne peut commencer un essai clinique qu'après délivrance d'un avis favorable de la part du comité d'éthique et pour autant que l'autorité compétente de l'Etat membre concerné n'ait pas signifié au promoteur d'objections motivées. Les procédures visant à la prise de ces décisions peuvent ou non se dérouler en parallèle selon ce que souhaite le promoteur ».

Il existe deux délais distincts d'instruction : 60 jours pour les autorités compétentes et 35 jours pour les CPP avec la possibilité d'un arrêt de l'horloge en cas d'information complémentaire repoussant alors le délai global.

Mais, la possibilité d'une saisine indépendante ne garantit pas la meilleure utilisation des expertises qui seront mobilisées, notamment entre AFSSAPS et CPP :

- Il apparaît que l'expertise de l'agence sur la sécurité du produit sera, quelles que soient les compétences techniques des membres des CPP, plus approfondie. Il est particulièrement souhaitable que l'instruction des CPP puisse s'appuyer sur une telle expertise préalable. Celle-ci est en effet susceptible d'infléchir les éléments de l'analyse bénéfique risque si un risque produit est soulevé par l'Agence.
- Il existe de fait une probabilité, avérée dès la phase pilote impulsée par l'AFSSAPS, de modification substantielle du protocole et donc des éléments d'information des personnes lors de l'instruction conduite par l'agence. Cela imposerait en toute logique de refaire passer le dossier modifié devant le CPP, si celui-ci a déjà rendu son avis pour cause de saisine parallèle. Cette possibilité n'est pas inscrite dans la loi.

Recommandation 14. Pour prévenir les risques de contradiction et de confusion induits par la possibilité de saisine simultanée des CPP et des autorités compétentes, des protocoles entre les comités et les autorités compétentes devraient prévoir les modalités de leur articulation pour le traitement des projets. En tout état de cause, il est nécessaire que les CPP ne se prononcent qu'après expertise de l'autorité compétente au moins pour les recherches sur les produits nouveaux, et les promoteurs devraient en conséquence être encouragés à saisir d'abord l'autorité compétente pour ce type de recherche. Cette procédure doit être alors encouragée auprès des promoteurs par les autorités compétentes¹²⁵.

Les premiers échanges entre AFSSAPS et CPP témoignent de la volonté de mise en place de dossiers de soumission partiellement communs qui faciliteront les échanges entre promoteurs, CPP et AFSSAPS. Toutefois, les vecteurs d'échange informatiques ne sont pas aujourd'hui opérationnels.

Recommandation 15. Un dispositif d'échange d'informations sécurisées entre les CPP et les autorités compétentes doit être organisé rapidement par voie réglementaire¹²⁶

3.1.1.4 Simplifier l'expertise relevant de la CNIL et du CCTIRS

Pour les raisons développées en première partie, le CCTIRS souhaite que ses missions soient dorénavant confiées aux CPP, dont le champ de compétence recoupe largement les siennes et réserver son action aux recherches ne relevant pas de la loi 1988¹²⁷. La mission fait sienne cette recommandation.

¹²⁵ Au minimum, les CPP et les autorités compétentes devraient être informées par le promoteur de la date de dépôt auprès de l'autre instance lorsqu'ils sont saisis d'une demande. Les CPP devraient pouvoir faire jouer l'arrêt de l'horloge si nécessaire, pour attendre de disposer de l'avis de l'autorité compétente.

¹²⁶ Voir recommandations en partie 2.

¹²⁷ Position du CCTIRS sur les nouveaux décrets d'application des lois encadrant les recherches dans le domaine de la santé. Paris, le 26 janvier 2005. Cf. Annexes.

Recommandation 16. L'élaboration d'un avis relatif au traitement des données de santé identifiantes des protocoles de recherche, préalable à la décision de la CNIL, devrait être confiée aux CPP. Cette mesure est d'ordre législatif.

3.1.2 Renforcer la tutelle de la DGS et des DRASS et le contrôle a posteriori

Cela suppose un développement des moyens humains de l'administration.

3.1.2.1 Renforcer les ressources spécifiques allouées au pilotage du dispositif de protection des personnes se prêtant aux RBM en France

La Direction générale de la santé dispose de 2 médecins contractuels (respectivement 1 ETP et 0,1 ETP) et d'une secrétaire (0,8 ETP) pour gérer la fonction autorité compétente. Elle mobilise également un peu de temps du chef de bureau et de la sous directrice.

Ces cinq personnes et une juriste, assurent également la tutelle du dispositif (production réglementaire, relation avec l'autre autorité compétente, relation avec les DRASS et le réseau des CPP)¹²⁸.

La mission relève qu'il y a superposition des équipes en charge de la fonction autorité compétente et de la tutelle. Les ressources affectées à cette dernière sont insuffisantes à la DGS, et contribuent au sous pilotage du dispositif.

Recommandation 17. Il est nécessaire de renforcer la capacité de tutelle de la DGS sur les CPP. Cette mesure est d'ordre administratif et budgétaire.

3.1.2.2 Mettre en place un dispositif de suivi et de contrôle de l'effectivité des protocoles autorisés par les CPP, les autorités compétentes et la CNIL.

La mission a constaté au total que la protection des personnes repose aujourd'hui sur un dispositif de contrôle *a priori* très construit et en passe de se renforcer encore, alors même qu'il n'existe que très peu de contrôle *a posteriori*. Ce déséquilibre est frappant et nécessite d'être fortement corrigé.

Recommandation 18. Il est nécessaire de développer un programme de contrôle du déroulement des protocoles de recherches biomédicales en France, dans les deux champs des autorités compétentes. Cette mesure est d'ordre administratif.

¹²⁸ Depuis 2001, la fonction tutelle de la DGS a surtout été mobilisée pour rebaser le financement des CPP et depuis 2003 pour transposer la directive européenne et produire les décrets et arrêtés d'application.

3.2 Les scénarios d'évolution

Les scénarios d'évolution du dispositif des comités doivent être bâtis sur la base :

- Des objectifs retenus pour renforcer la protection des personnes dans la recherche biomédicale. Ces objectifs concernent au premier chef le recentrage des comités sur les questions éthiques soulevées par la protection des personnes et l'amélioration de la qualité et de la traçabilité de leur fonctionnement ;
- Des contraintes qui limitent ou freinent l'ampleur des réformes envisageables. Au-delà du respect des règles posés par la directive, il s'agit de prendre en compte aussi bien les conséquences des objectifs retenus que les contraintes institutionnelles qui concernent l'ensemble du dispositif d'encadrement des comités.

L'examen des principaux scénarios d'évolution possibles à l'aune de ces éléments conduit la mission à préconiser l'aménagement du dispositif existant plutôt que son bouleversement.

Les éléments de leur construction font intervenir d'une part la question du statut juridique le plus pertinent à leur conférer, et d'autre part celle de l'étendue des missions à confier à la tête de réseau

3.2.1 *Les contraintes à prendre en compte*

3.2.1.1 *Les contraintes liées aux objectifs retenus*

Les objectifs assignés à l'évolution des comités conduisent à écarter l'hypothèse d'une professionnalisation de la fonction de membre d'un comité. On aurait pu en effet envisager, pour s'assurer de la disponibilité des membres nécessaire à l'examen des projets et au respect des contraintes de délai, de conférer à leurs fonctions un caractère professionnel ou semi-professionnel, ce qui impliquerait de les rémunérer. Mais outre son coût, cette éventualité paraît difficilement conciliable avec l'objectif de renforcer l'implication de la société civile : d'une part parce que la professionnalisation de la fonction de membre risque de transformer l'ensemble des membres en experts, progressivement éloignés des préoccupations de la société civile, d'autre part parce qu'elle bénéficierait vraisemblablement davantage à la composante médico-scientifique des comités, plus à même d'aménager son activité principale pour s'investir dans des comités. Dès lors, la préconisation de la mission est d'ouvrir seulement la possibilité d'une indemnisation limitée des membres ou de leurs employeurs pour favoriser leur participation aux activités des comités.

Le rejet de la professionnalisation de la fonction de membre impose à son tour un resserrement limité du nombre de comités : dès lors en effet que les membres sont bénévoles, ils ne peuvent consacrer un temps excessif aux activités du comité. Il est réaliste de prévoir qu'en règle générale ils ne pourront pas participer à plus d'une séance plénière par mois. Et comme par ailleurs, l'exigence d'un débat approfondi conduit à limiter le nombre de projets examinés en séance plénière, il s'ensuit qu'on ne peut réduire drastiquement le nombre de comités

La nécessité de garantir à l'avenir la qualité et la traçabilité du fonctionnement des comités impose enfin de sécuriser leurs financements : elle conduit donc à privilégier le maintien de leur personnalité morale.

3.2.1.2 Les contraintes institutionnelles

- L'évolution du dispositif des comités doit éviter d'aboutir à complexifier le paysage sanitaire institutionnel

La complexité du dispositif institutionnel dans le domaine des recherches biomédicales et plus généralement de la santé a été soulignée, et il convient donc d'écarter les scénarios qui conduiraient à l'accroître.

Les objectifs assignés aux autres acteurs du dispositif d'encadrement des recherches biomédicales ne peuvent pas être ignorés. Deux éléments sont à prendre en compte à ce titre :

- la difficulté de l'AFSSAPS à apporter aujourd'hui aux comités tout l'appui logistique et technique souhaitable, dans la mesure où elle doit aujourd'hui se recentrer sur ses missions essentielles et renforcer ses fonctions support ;
- la difficulté de la DGS compte tenu de ses moyens à assumer la dualité de ses fonctions, autorité compétente et tutelle ministérielle : le réalisme oblige à considérer que la DGS ne pourra pas assumer à bref délai toutes les fonctions d'animation et d'appui au réseau des comités. Il est donc nécessaire qu'elle s'appuie sur une tête de réseau renforcée, en l'occurrence la CNCP.

3.2.1.3 Les conséquences de la mise en place de la LOLF imposent de revoir les circuits de financement et de sécuriser les statuts des comités.

La LOLF met un terme en effet aux fonds de concours par assimilation, ce qui va entraîner la suppression du fonds de concours loi Huriet à compter de 2006. Il faut donc transformer les droits fixe en taxe affectée, et parallèlement conforter le statut actuel des comités pour qu'ils puissent bénéficier du produit de cette taxe.

3.2.2 Le positionnement de la tête de réseau et la question du statut juridique des comités

3.2.2.1 Le positionnement de la tête de réseau

Ce positionnement concerne aussi bien l'autorité de tutelle que les comités proprement dits.

- Le rôle d'une tête de réseau est en principe d'animer les comités et de leur apporter l'appui nécessaire pour faciliter l'exercice de leurs missions, aussi bien sur les plans technique (outils qualité, ressources d'expertise), logistique (systèmes d'information), budgétaire et financier, et juridique. S'y ajoute un rôle d'interface avec les autorités de tutelle dans le cas des CPP.

L'autorité de tutelle peut très bien en théorie jouer ce rôle de tête de réseau. Mais elle peut souhaiter déléguer un certain nombre de ces fonctions à une instance *ad hoc*, pour se recentrer sur ses missions essentielles. En revanche, elle ne peut pas déléguer ses missions d'élaboration et d'interprétation de la réglementation, de suivi et de contrôle du dispositif d'encadrement des recherches.

- Les prérogatives d'une tête de réseau à l'égard des comités peuvent être inégalement contraignantes

On peut envisager de doter la tête de réseau de prérogatives contraignantes à l'égard des comités, par exemple l'opposabilité des référentiels et grilles d'évaluation ou encore la normalisation des systèmes d'information. Sans aller jusqu'à lui conférer directement le pouvoir de remettre en cause l'agrément des comités en cas de problème ou des pouvoirs de sanctions financières, un mandat *ad hoc* pourrait lui être confié par l'autorité de tutelle.

Dans tous les cas, la prise en charge des fonctions suivantes paraît incontournable :

- Centre de ressources (veille documentaire et vivier d'experts)
- La production des outils qualités
- L'aide à la définition et l'appui à l'implantation et la maintenance du système d'information partagé
- La contribution à la définition des modalités d'évaluation des CPP

3.2.2.2 *La nécessité d'un statut juridique clair et complet pour les comités*

- Les CCPPRB n'ont jamais été dotés d'un véritable statut juridique.

La loi de décembre 1988 a institué des comités consultatifs de protection de personnes dans la recherche biomédicale créés dans chaque région. La loi règle leur composition, rôle et mode de financement. Des statuts types dits "provisaires" ont été annexés aux demandes d'agrément initiales.. Par la suite, la loi n° 94-630 du 25 juillet 94 a introduit une disposition précise "*Les comités exercent leur mission en toute indépendance. Ils sont dotés de la personnalité juridique*" (article L.1123-1). Une disposition réglementaire prévoit que « *l'organisation du comité est définie par des statuts types fixés par décret en conseil d'état*" (R.1123-18) et que « *les modalités de fonctionnement de chaque comité sont précisées par un règlement intérieur annexé au statut* » (R.1123-19).

Le décret en conseil d'Etat qui devait préciser les statuts-types n'est toutefois jamais intervenu. Le dispositif a néanmoins pu fonctionner, les textes réglant malgré tout un certain nombre de préalables indispensables pour que les comités puissent fonctionner.

Les éléments de statut précisés dans les textes

Le code de la santé publique définit des règles de composition et de renouvellement, de démission, de quorum lors de l'examen des projets de recherche, les majorités requises pour les avis, les questions d'indemnisation et de remboursement de frais des membres. Il détermine les lieux du siège des comités. Les statuts- types provisoires des CCPPRB sont proches de ceux d'une association : règles concernant l'assemblée générale et le bureau (composition, rôles, fréquence, quorum), rôle du président et du trésorier et délégations de pouvoir, règles de dévolution de l'actif en cas de retrait de l'agrément. Les modalités de fonctionnement non prévues dans ces statuts, sont renvoyées à des règlements intérieurs qui, suivant les comités sont plus ou moins détaillés.

Les éléments manquants

En revanche, la nature de la personnalité juridique des comités, publique ou privée, de même que leur régime de responsabilité et l'organisation des pouvoirs internes (organes dirigeants, prérogatives du président) sont restés dans le flou.

Les comités ont fonctionné pendant les 15 dernières années. Ils sont, comme le prévoit la loi, subventionnés chaque année par l'Etat mais pour certains avec "des difficultés", signalées par le sénateur Huriet dans son rapport de 2001 "*dans leurs relations avec les services déconcentrés du ministère de l'économie et des finances qui ont eu tendance quelquefois à évoquer l'absence de statut pour retarder le versement de la subvention publique qui leur revient* ». Certaines DRASS ont fait état de ces problèmes auprès de la mission: ils ont conduit des comités à se constituer en associations ou à se présenter comme des associations de fait.

En dépit de ces incertitudes, le dispositif a fonctionné sans difficultés majeures.

Il apparaît toutefois nécessaire de les lever pour sécuriser le fonctionnement du dispositif.

➤ Les difficultés liées à l'imprécision du statut *sui generis* des comités peuvent être réglées

La loi du 9 août 2004 prévoit un dispositif organisé au niveau de la région. Elle maintient la personnalité juridique des comités (L.1123-1)¹²⁹, leur financement par les droits fixes (1123-4)¹³⁰. Elle précise qu'« *en cas de faute du comité dans l'exercice de sa mission, la responsabilité de l'état est engagée* » (L.1123-7).

Le législateur a précisé les conditions de création et de validité de cette personnalité morale: objet (missions des CPP)¹³¹, condition de sa création (agrément du préfet)¹³², financement par le produit d'un droit fixe¹³³, composition, règles déontologiques (secret, déclaration d'intérêt des membres).

129 Les comités exercent leurs missions en toute indépendance. Ils sont dotés de la personnalité juridique

130 Les frais de fonctionnement des comités sont financés par le produit d'un droit fixe versé par les promoteurs pour chacun des projets de recherches biomédicales faisant l'objet d'une demande d'avis le montant de ce droit est arrêté par le ministre chargé de la santé..

131 L.1123-7, 1123-9, 1123-10, L1123-6

132 L.1123-1

133 L.1123-4

La loi renvoie au règlement pour préciser la composition, les conditions d'agrément, de financement, de fonctionnement. En application de ces dispositions, le projet actuel de décret prévoit les modes d'élection du président du vice-président, les quorums, les règles de vote et de quorum lors des délibérations, le statut des membres associés aux délibérations, les lieux de domiciliation des comités¹³⁴, et certaines règles de fonctionnement (délais des avis, durée de conservation des documents).

Il s'agit là de lignes structurantes pour les statuts-types et règlement intérieur. Restent à préciser le rôle et les pouvoirs de chacun des responsables du comité, les délégations, les pouvoirs du directeur, les règles d'organisation comptable, les règles de dévolution de l'actif. Les statuts types de 1991 peuvent servir de base aux nouveaux modèles.

La personnalité juridique confère aux CPP la capacité de passer tous actes à effet juridique (contrats- dont contrats de travail-, règlements, créances), de posséder et de gérer un patrimoine (budget, biens), d'ester en justice

En raison des modalités de constitution des comités et des prérogatives de puissance publique que leur donne la loi (avis défavorables à effet exécutoire), il s'agit incontestablement d'une personnalité de droit public. Cette analyse est confortée par le nouvel article L 1123-7 puisque " *en cas de faute du comité dans l'exercice de sa mission, la responsabilité de l'Etat est engagée*".

A cet égard, la question de la nature et de l'étendue exacte de la responsabilité des CPP nécessite d'être précisée.

Quelques points paraissent toutefois acquis :

- Les avis des comités peuvent être déférés devant le tribunal administratif par quiconque (promoteur, particulier, investigateur...) justifie d'un intérêt à agir, pour tout grief : nature et contenu de l'avis (favorable ou défavorable), délais, absence ou insuffisance de motivation. Rappelons que l'indemnisation des conséquences dommageables d'un essai incombe au promoteur, mais un plaignant pourrait se retourner contre le CPP (qui aurait donné un avis par exemple un avis favorable à un essai dangereux)

-La responsabilité du CPP est couverte par l'Etat sauf "faute personnelle détachable de la fonction"¹³⁵. "Celle-ci est soit une faute commise en dehors des fonctions (ex détournement de fonds), soit" une faute commise dans les fonctions mais ayant un caractère intentionnel ou d'extrême gravité" (ex "un membre qui communiquerait un dossier à un concurrent de celui qui l'a déposé) exercée par les membres.

Les CPP n'ont pas donc pas a priori besoin d'assurance couvrant leur responsabilité civile, sous réserve d'une expertise juridique plus approfondie.¹³⁶

¹³⁴ élément important de l'état civil d'une personne morale

¹³⁵ Intervention du Pr GROUDEL, directeur de l'institut de l'assurance, faculté de droit de Bordeaux in Journal international de bioéthique. Sept 1994.

¹³⁶ Qui devrait examiner notamment la question de la conservation des archives et plus généralement de la protection des dossiers détenus par le CPP

3.2.3 Les grands scénarios de référence

Ils prennent appui sur différents types de statuts juridiques et de configuration des relations entre la tête de réseau et les comités.

3.2.3.1 L'intégration dans l'administration

Les comités peuvent être intégrés soit dans l'administration d'Etat, soit dans les établissements publics de santé.

➤ Les comités, commissions administratives auprès des DRASS

La commission administrative s'insère par définition dans l'organigramme d'un service de l'Etat, en l'occurrence la DRASS, pour les comités. Il existe un certain nombre d'instances de ce type composées d'experts ou de professionnels qui donnent des avis à l'administration sur des agréments ou des autorisations. Les jurys de concours sont de ce type, avec un pouvoir décisionnaire, comme désormais les CPP.

La transformation des comités en commissions administratives aurait le mérite d'éloigner les CPP des établissements de santé et donc de favoriser leur autonomie par rapport au milieu hospitalo-universitaire dont ils sont actuellement fortement tributaires. Elle leur donnerait l'image d'une plus grande impartialité.

Beaucoup de comités évoquent le risque d'« étatisation » et de perte d'indépendance qu'emporterait selon eux cette formule. Si la mission comprend que cette option soit vécue comme une *capitis diminutio*, elle estime cependant totalement infondé l'argument de la perte d'indépendance, car celle-ci est strictement respectée dans les instances de ce type dont elles sont la raison d'être. Il reste que le risque de démotivation des membres actuels et donc de déstabilisation des futurs CPP est à prendre en compte dans cette hypothèse.

Par ailleurs, elle se heurte aux faibles moyens des DRASS et subordonne tout recrutement à l'accord de l'administration et au statut de la fonction publique. Discutée avec les DRASS rencontrées au cours de la mission, cette formule s'est vue opposer formellement la question des locaux et des moyens. La fongibilité des financements introduite par la LOLF paraît en outre peu compatible sur le plan des principes avec le principe de droits fixes affectés, lesquels n'ont pas vocation à financer d'autres actions que celles liées aux besoins de fonctionnement des CPP.

Enfin, elle laisserait entière la question de la tête de réseau. Si elle n'empêche pas que la DGS s'appuie sur une tête de réseau externe, l'intégration dans les DRASS ne faciliterait pas la tâche de cette dernière.

Au total, la transformation des comités en commissions administratives, qui nécessiterait une disposition législative de suppression de leur personnalité juridique, apparaît comporter beaucoup d'inconvénients non compensés par des avantages réellement décisifs.

➤ Les CPP, commissions rattachées aux établissements publics hospitaliers

Le rattachement à un établissement public de santé serait dans la continuité de la situation historique qui a scellé l'installation physique des comités au sein des hôpitaux. Il consacrerait leur mission de conseil et leur permettrait de bénéficier des compétences et moyens de l'hôpital sur les plans budgétaires, financiers et de ressources humaines.

Les droits fixes seraient dans cette hypothèse perçus par les CHU dans le cadre d'un budget annexe, ce qui présenterait l'avantage de garantir leur affectation aux CPP au contraire du scénario précédent.

Les avantages de cette formule sont donc nets sur les plans budgétaire et financier. Mais elle serait source d'incertitude quant à la responsabilité de l'Etat en cas de problème de fonctionnement des comités lié à leurs moyens.

Elle ne réglerait par ailleurs pas la question de la tête de réseau, dont les initiatives pourraient se heurter à l'autonomie de gestion des établissements de santé, par exemple en matière de normalisation des systèmes d'information.

Enfin, cette solution consacrerait la proximité des comités avec les CHU, et leurs difficultés de positionnement, le comité devenant un « quasi- service » de l'hôpital. Elle serait en contradiction avec l'effort de mise en avant de la société civile, préconisé par la mission.

3.2.3.2 La professionnalisation centralisée

Ces scénarios reposent sur l'option d'un statut ambitieux pour le dispositif, qui répondre au souci de privilégier une plus grande homogénéité des pratiques et des moyens des CPP et d'assurer sa visibilité. Ils recouvrent l'hypothèse de l'établissement public et celle de l'autorité administrative indépendante.

➤ L'établissement public

La création d'un établissement public avec des antennes locales que constitueraient les comités a été préconisée par C HURIET¹³⁷ qui y voit aussi une façon de renforcer la tutelle et d'assurer l'animation et la coordination d'un réseau de comités. D'après lui, « *l'établissement public pourrait être affectataire du droit fixe qui échapperait ainsi au mécanisme budgétaire complexe des fonds de concours, il en garantirait de manière transparente la restitution aux*

¹³⁷ C HURIET Proposition de création d'un établissement public national à caractère administratif, amendement n° 154. SENAT SEANCE DU 26 JUIN 2001 : « Cet établissement public doté de la personnalité juridique et de l'autonomie financière est soumis à un régime administratif, budgétaire, financier et comptable et à un contrôle de l'Etat adaptés à la nature particulière de ses missions, définies par le présent chapitre et précisées par voie réglementaire.

« L'Etablissement national de protection des personnes dans la recherche biomédicale a pour mission :
 « 1°) de donner un avis sur les agréments et les retraits d'agrément des comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale décidés par le ministre chargé de la santé ;
 « 2°) de contribuer au bon déroulement des procédures de nomination des membres des comités ;
 « 3°) de doter en moyens suffisants ces comités qui exercent leur mission en toute indépendance ;
 « 4°) de mettre en place un fichier recensant l'ensemble des avis rendus par les comités dans des conditions définies par décret en Conseil d'Etat après avis de la Commission nationale de l'informatique et des libertés ;
 « 5°) d'organiser et de proposer des formations adaptées à l'intention des membres des comités ;
 « 6°) de remettre chaque année au Parlement ainsi qu'au ministre chargé de la santé un rapport d'activité ».

comités et la répartition suivant des règles du jeu qui associeraient directement ces derniers". Le sénateur insiste sur la composition du conseil d'administration qui devait en faire « un lieu d'échanges et de propositions entre les représentants des comités qui devraient y occuper une place importante, les représentants de l'Etat, des agences sanitaires, des organismes de recherche mais également des associations exprimant le point de vue des personnes se prêtant aux recherches biomédicales ».

Cette solution présente en effet des avantages de principe incontestables sur les plans budgétaires et financiers et donnerait l'assurance d'une prise en main des missions aujourd'hui délaissées par la tutelle (harmonisation et qualité des pratiques des comités, mise en place des systèmes d'information, calibrage et suivi des moyens de comités, appui de la tutelle en matière d'élaboration des textes etc..)

Toutefois, il s'agit d'une solution lourde qui accroîtrait la complexité actuelle du dispositif et des intervenants: l'Agence aurait en effet à se coordonner avec les autorités compétentes et la tutelle ministérielle qui conserverait sa compétence en matière notamment d'élaboration des textes. Coûteuse en gestion¹³⁸, elle est contradictoire avec la volonté de ne pas développer davantage le nombre d'agences nationales, jugé excessif.

➤ L'autorité administrative indépendante

Le rôle d'une autorité administrative indépendante (AAI) est d'assurer la régulation d'un secteur précis dans lequel le gouvernement souhaite ne pas intervenir trop directement. Une AAI présente trois caractéristiques¹³⁹ :

- elle est une autorité disposant de pouvoir. En l'occurrence il s'agirait du pouvoir de prendre des avis délibératifs.
- elle agit au nom de l'état par une délégation de puissance publique
- elle est indépendante en ce sens qu'elle n'est pas soumise au pouvoir hiérarchique. Ses membres ne sont pas révocables.
- en revanche, elle n'a pas la personnalité juridique, sauf exception¹⁴⁰

Sur le plan budgétaire, les AAI sont liées à un ministère. D'après le rapport du Conseil d'état de 2001 sur " les autorités administratives indépendantes", les personnels peuvent relever du droit privé et être recrutés par contrat en raison de leur spécialisation dans le domaine d'intervention de l'AAI.

Les AAI peuvent avoir ou non la personnalité morale : dans le cas le plus général toutefois, elles en sont dépourvues. Quand elles n'ont pas de personnalité morale, elles disposent toutefois d'une relative autonomie budgétaire au sein de leur ministère de rattachement. Dans le cas des CPP, une AAI unique regrouperait les différents comités constitués en correspondants locaux.

¹³⁸ L'architecture retenue par la loi du mars 2002 pour l'indemnisation de l'aléa thérapeutique aurait pu servir de référence: un établissement public comportant 7 pôles régionaux, les commissions régionales de conciliation et d'indemnisation des affections iatrogènes et des infections nosocomiales (CRCI). Les travaux récents de l'IGAS sur ce sujet montrent que le dispositif est coûteux, lourd en gestion et ne tient pas les promesses d'articulation et d'harmonisation dont on pouvait le créditer.

¹³⁹ Quelques exemples d'AAI : la CSA, la CNIL, la CADA, la commission des opérations de bourse, le médiateur de la république.

¹⁴⁰ Autorité des marchés financiers (AMF), Commission de régulation de l'énergie (CRE) ou Haute autorité en santé (HAS) par exemple

Cette formule aurait le mérite d'afficher le statut d'indépendance de ses membres et de bénéficier d'un certain prestige. Le modèle de l'AAI renforcerait la crédibilité des comités en cohérence avec la nouvelle dimension délibérative de leurs avis. Il se marie bien avec la dimension "société civile". Elle pourrait constituer une variante de l'option de l'établissement public, avec un conseil d'administration *ad hoc*, sans représentants des autorités administratives.

Il reste que les AAI qui "*ont généralement un rôle plus important que celui dévolu aux CCPPRB*"¹⁴¹ ne comportent pas en général des niveaux territoriaux." *Cela est sans doute lié au souci d'unicité d'analyse et de jurisprudence*"¹⁴². Il serait sans doute difficile en effet de doser les pouvoirs et responsabilités respectifs des comités et de la tête de réseau (conseil d'administration) dans cette hypothèse. Par ailleurs, sauf à retenir le statut d'établissement public, cette formule placerait le budget et le système de gestion du CPP dans le giron de l'administration.

La formule de l'autorité administrative indépendante présenterait par ailleurs les mêmes inconvénients de complexification du dispositif général d'encadrement des recherches que celles de l'établissement public; de plus, elle risquerait de compliquer l'articulation préconisée (voir *infra*) des comités et des autorités compétentes pour l'examen des projets de recherches, pour des motifs formels d'indépendance.

Enfin, l'adoption d'un statut d'autorité administrative indépendante paraît difficilement compatible avec les dispositions qui prévoient l'agrément des comités par l'Etat, et leur retrait en cas de problème « d'indépendance, de composition ou de fonctionnement »¹⁴³ concernant le comité, ou encore celles qui prévoient la possibilité de radier des membres en cas d'absence répétée. Il est certes théoriquement possible de revenir sur ces dispositions, mais il s'agirait alors d'une « modification substantielle » de l'économie générale du dispositif dont les avantages n'apparaissent pas déterminants au regard des risques qu'elle entraînerait pour l'Etat, notamment en cas de faute du comité.

3.2.3.3 *Les statuts de droit privé*

Au-delà de l'association de fait, le statut " loi 1901 " formalise un regroupement d'acteurs en permettant avec une grande facilité de mise en place, de fournir un cadre de gestion autonome et souple pour chaque comité. Elle facilite également dans un second temps le regroupement des ces associations en une fédération nationale. Toutefois, la « solution 1901 » vient buter sur le cadre régissant les comités : création par la loi qui fixe et sa composition et ses missions, membres nommés par l'Etat, engagement de la responsabilité de l'Etat en cas de faute.

En définitive, aucune des solutions envisagées à ce stade, si l'on fait la balance des avantages et inconvénients, n'emporte réellement la conviction.

¹⁴¹ D'après une note interne au ministère des affaires sociales.

¹⁴² D'après cette même note.

¹⁴³ Article L.1123-5

3.2.3.4 *Le statu quo aménagé*

Dans ce scénario, la personnalité morale des comités reste une personnalité *sui generis*. Le réseau territorial des CPP n'est que peu modifié.

L'animation du réseau repose sur une conférence nationale renforcée.

Il s'agit d'un réseau conciliant bénévolat et professionnalisation du fonctionnement dont la mise en place nécessite des mesures d'accompagnement.

3.3 **La préconisation de l'IGAS : un réseau renforcé conciliant bénévolat et professionnalisation**

La conciliation des exigences de professionnalisation et de maintien d'un fonctionnement essentiellement bénévole de ses membres implique de ne retoucher que légèrement le dispositif actuel. La mission propose, pour ce faire, un scénario d'adaptation de l'existant plutôt qu'un scénario de rupture proche des scénarios un à trois.

3.3.1 *Conserver le statut actuel en le complétant*

En définitive, la personnalité juridique établie par la loi génère *de jure* un statut *sui generis* qui permet l'exercice des missions actuelles et futures, sous réserve de l'établissement de statuts-type et de règlement intérieur. Pour conforter le caractère *sui generis* de la personnalité juridique des comités et les rendre sans conteste éligibles aux financements publics dans le cadre de la LOLF, des dispositions législatives nouvelles devraient poser clairement le caractère de droit public de la personnalité morale des CPP, préciser comment ils s'administrent, détailler les contours de la responsabilité des comités, prévoir des règles en cas de dévolution de l'actif et renvoyer à des statuts-types fixés par l'autorité de tutelle.

Recommandation 19. Conforter dans une loi de simplification administrative le statut *sui generis* des comités et préparer des statuts-types par décret.

3.3.2 *Faire évoluer l'organisation et les pratiques afin de lisser les charges de travail entre les comités*

Il est nécessaire de répartir les charges de travail entre les différents comités pour permettre que s'exerce au mieux le travail de discussion entre les membres¹⁴⁴.

Les données bibliographiques¹⁴⁵⁻¹⁴⁶ convergent avec les observations de la mission pour recommander de ne pas dépasser l'examen de 5 dossiers par séance. Par ailleurs, il semble souhaitable de privilégier un modèle de fonctionnement d'une réunion par mois, afin de ne pas peser de façon excessive sur la mobilisation des membres dans la durée de leur mandat.

¹⁴⁴ Discussion parlementaire EVIN

¹⁴⁵ FAURIEL *Ibid. cit. note de bas de page n° 9*

¹⁴⁶ Enquête 2005 du CNCP auprès des CCPPRB *Ibid. cit. note de bas de page n° 18*

Recommandation 20. Répartir la charge de travail entre les comités à raison de 50 à 60 nouvelles recherches au maximum par an et par comité.

En l'état du droit antérieur à la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, le deuxième alinéa de l'article L. 1131-1 du code de la santé publique, prévoyait expressément que le champ de la compétence territoriale d'un comité pouvait être étendu à plusieurs régions. La mission relève que cette possibilité avait déjà été introduite dans la loi du 25 juillet 1994, mais n'a jamais été mise en œuvre faute d'élaboration du décret en conseil d'Etat¹⁴⁷.

Le II de l'article 90 de la loi du 9 août 2004, en réécrivant l'article L.1123-1, a supprimé ce deuxième alinéa. Les deux premiers alinéas ont été en effet remplacés par un unique alinéa ainsi rédigé: "Le ministre chargé de la santé agréé au niveau régional pour une durée déterminée un ou, selon les besoins, plusieurs comités de protection des personnes et détermine leur compétence territoriale. Leurs membres sont nommés par le représentant de l'Etat dans la région".

Toute référence explicite à la possibilité d'extension de la compétence d'un comité à plusieurs régions a disparu. Il ressort toutefois des travaux parlementaires, notamment du rapport parlementaire en première lecture¹⁴⁸, que cette disposition est devenue inutile dès lors que le ministre devenait désormais compétent pour fixer la compétence territoriale de chaque comité¹⁴⁹.

Au total, le législateur a posé le principe d'un agrément régional tout en permettant au ministre, qui agréera un comité dans une région administrative, de lui attribuer une compétence territoriale élargie.

La mission IGAS recommande que le territoire de chaque CPP soit étendu à une inter-région suffisamment large pour permettre de lisser la répartition des charges de travail entre comités.

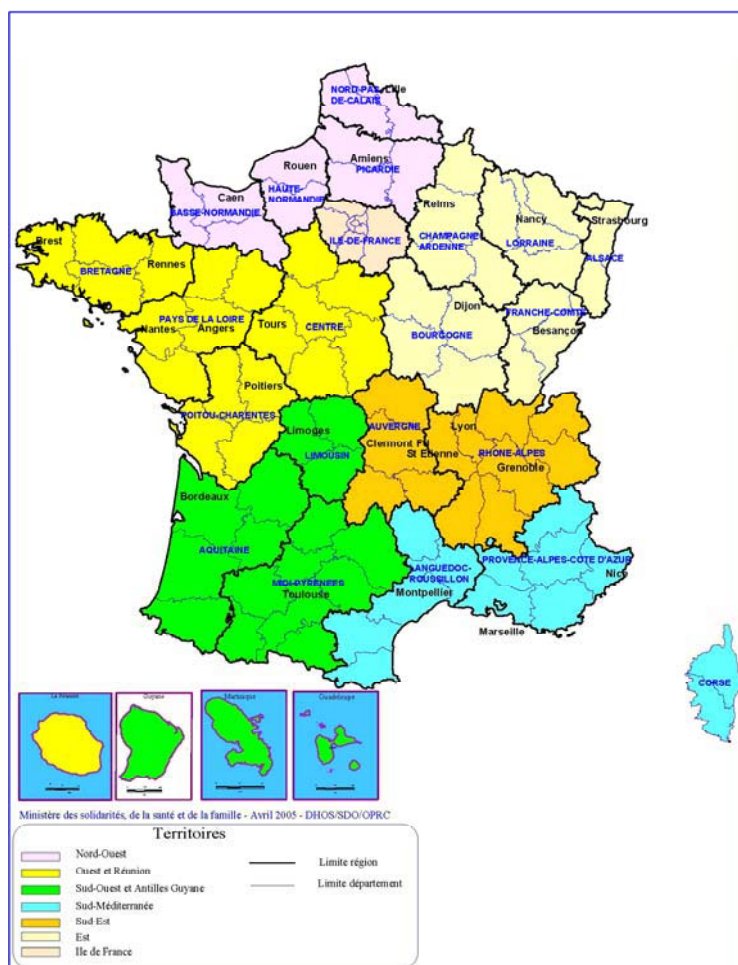
La mission propose de s'appuyer aujourd'hui sur le découpage inter-régional de la recherche clinique proposé par la DHOS qui repose sur sept inter-régions¹⁵⁰ : Nord-Ouest, Sud-Ouest et Antilles Guyane, Sud-Méditerranée, Sud-Est, Est, Ile de France, Ouest et Réunion.

¹⁴⁷ . Le deuxième alinéa de l'article L. 209-11 du code de la santé publique est complété par une phrase ainsi rédigée: << Le champ de compétence territorial d'un comité peut être étendu à plusieurs régions. >> ... III. - Il est inséré, après le troisième alinéa du même article, un alinéa ainsi rédigé: << Les comités sont compétents au sein de la région où ils ont leur siège. Un décret en Conseil d'Etat fixe les conditions minimales d'activité en deçà desquelles le champ de compétence territorial d'un comité peut être étendu à plusieurs régions. >>

¹⁴⁸ JM DUBERNARD Rapport n°1092 enregistré à la Présidence de l'Assemblée nationale le 25 septembre 2002. (3ème partie), article 44.

¹⁴⁹ « Cette disposition est en effet inutile, dans la mesure où le ministre détermine déjà le nombre de comités dans chaque région à travers la procédure d'agrément. Le premier alinéa nouveau de l'article L. 1123-1 prévoyant que le ministre fixe désormais la compétence territoriale de chaque comité, le II de cet article supprime également la disposition du deuxième alinéa actuel du même article, précisant que le champ de compétence territoriale d'un comité peut être étendu à plusieurs régions »

¹⁵⁰ Ministère des solidarités, de la santé et de la famille - Avril 2005 - DHOS/SDO/OPRC. Cf. *carte*



Le tableau suivant présente la répartition potentielle de l'activité des comités dans cet espace inter-régional de recherche clinique en 2003.

Tableau 8. Distribution de l'activité 2003 des CCPPRB sur les sept inter-régions de recherche clinique françaises.

interrégion Recherche clinique	RBM examinées	Nombre de comités	Nombre NRBM /Comité
Nord Ouest	177	4	44
Ouest et Réunion	238	7	34
IdF	819	14	59
Est	224	5	45
Sud méditerranée	265	5	53
Sud-Est	293	6	49
Sud-ouest et Antilles Guyane	205	7	29
Total	2221	48	46

source : DGS. Retraitement : mission IGAS.

Cette répartition permet d'égaliser le nombre de dossier à traiter par CPP sous le seuil des 50 à 60 dossiers par an et par CPP qui constitue notre recommandation principale.

Recommandation 21 Elargir la compétence territoriale de chaque CPP à toute son inter-région de recherche clinique.

Cette recommandation conduit toutefois à maintenir des volumes d'activités inférieurs à 40 nouvelles recherches/ CPP dans deux inter-régions : Ouest et Réunion d'une part (34) et Sud-ouest et Antilles - Guyane d'autre part (29). Des ajustements sont nécessaires si l'on veut optimiser les coûts de productions d'avis.

L'existence même d'un CPP pose problème dans les régions dont le potentiel de recherche est limité car ne disposant pas de CHU (Réunion, Guyane, Corse) ou dont l'activité hospitalo-universitaire même partagée sur plusieurs régions (Guadeloupe, Martinique, Guyane) reste très faible (une dizaine de nouvelles recherches par an déclarées sur la seule Guadeloupe). L'espace de mutualisation n'offre pas dans ces inter-régions de volume d'activité suffisant pour chaque inter-région.

La région Bretagne qui dispose de deux CHU, a également deux CCPPRB, alors même que l'activité régionale (71 NRB/ an) pourrait être supportée pratiquement par un seul, notamment dans un espace mutualisé à l'inter-région Ouest.

Enfin, il convient de tenir compte de l'arrêt signalé début 2005 de l'activité du CCPPRB de Bichat sur l'Ile-de-France en raison d'un faible volume d'activité observé ces dernières années (20 en 2003) et de celui de la Réunion en raison de l'impossibilité à réunir un nombre suffisant de membres. Ce dernier comité avait par ailleurs examiné moins de 5 dossiers depuis son agrément en 2002.

Recommandation 22. Resserrer le dispositif des CPP sur une quarantaine de CPP en France.

A cadre juridique inchangé, la situation à venir pourrait être la suivante.

Tableau 9. Distribution de l'activité 2006 des CPP sur les inter-régions de recherche clinique sur la base de l'activité 2003 mutualisée et resserrée.

interrégion Recherche clinique	RBM examinés	Nombre de comités	Nombre NRBM /Comité	Observations
Nord Ouest	177	4	44	
Ouest et Réunion	238	5	48	Arrêt 1 comité sur Bretagne/2 Arrêt CPP Réunion
IdF	819	13	63	Arrêt Bichat déjà acté
Est	224	5	45	
Sud méditerranée	265	5	53	
Sud-Est	293	6	49	
Sud-ouest et Antilles Guyane	205	4	51	Arrêt 2 CPP Antilles
Total	2221	42	53	

Traitement : mission IGAS

Enfin, ce dispositif de lissage des activités entre inter-régions doit être complété d'une procédure de coordination, afin de répartir la tâche entre les CPP. En pratique, lors de la réception d'un dossier, un CPP devrait pouvoir le transférer dans les 48 heures à un CPP moins chargé, en informant le promoteur. Ceci suppose dans un premier temps un mécanisme simple de coordination entre les CPP par messagerie électronique ou téléphone. Dans un second temps, cette fonction de mutualisation pourrait être facilitée avec un système d'information partagé entre les comités sur leur « file active ».

Recommandation 23. Mettre en place par la voie réglementaire, un dispositif de mutualisation de la gestion des dossiers de nouvelles recherches biomédicales entre les CPP d'une même inter-région.

3.3.3 Reconnaître la conférence nationale des CPP comme tête de réseau chargée de son animation

S'il est nécessaire de conforter et renforcer la CNCP, il convient de définir soigneusement le périmètre des mandats qui serait susceptibles de lui être confié par la tutelle.

Il ne paraît pas opportun à cet égard que la conférence soit mandatée pour définir seule le futur système d'information ni qu'elle assure pas elle-même l'évaluation de ses membres. Ces rôles reviennent à la DGS, maître d'ouvrage du dispositif de protection des personnes.

Ces missions actuelles et nouvelles nécessitent de pouvoir disposer de ressources permanentes dédiées à l'animation du réseau sous la direction des membres bénévoles actuels, dans le format associatif déjà existant. Trois permanents devraient être recrutés et des locaux dédiés à cette fonction à travers la création d'un secrétariat permanent. Ce secrétariat peut être adossé à celui d'un CPP existant.

Par ailleurs, il convient d'engager la CNCP à améliorer à l'avenir sa représentativité, et à faire toute leur place aux représentants de la société civile.

Recommandation 24. La mise en place de la tête de réseau des CPP peut s'appuyer sur l'actuelle conférence nationale des CPP, avec son statut associatif actuel, sous réserve de la doter d'un secrétariat permanent.

3.4 Rebaser et réorganiser les financements des CPP

Il est nécessaire tout d'abord d'assurer aux CPP un niveau de financement approprié, compte tenu d'une part de leurs nouvelles responsabilités, et d'autre part des objectifs de professionnalisation et d'amélioration de la qualité qu'ils devront poursuivre. Il convient par ailleurs de déterminer, dans le contexte actuel de mise en œuvre de la LOLF, les mécanismes de financement les mieux à même de sécuriser et rationaliser la gestion globale du dispositif de protection des personnes dans la recherche biomédicale.

3.4.1 Remettre à niveau les moyens des CPP

L'estimation des moyens financiers nécessaires au fonctionnement des futurs CPP peut s'effectuer en deux temps :

1. Estimation du rebasage souhaitable toutes choses égales par ailleurs, c'est à dire abstraction faite de l'évolution de la charge d'activité des CPP et d'un resserrement possible du réseau des comités ;
2. Estimation des besoins de financement induits par la transformation des CCPPRB en CPP, en intégrant à ce stade différentes hypothèses, d'une part sur l'évolution de la charge d'activité et d'autre part sur la configuration du dispositif global de gestion des recherches biomédicales.

3.4.1.1 Une remise à niveau substantielle des moyens de fonctionnement des comités apparaît nécessaire indépendamment de leur transformation en CPP

- Les charges de fonctionnement des CCPPRB sont très variables comme on l'a vu, en raison notamment des contributions très variables des CHU qui les hébergent. La réintégration de ces contributions (à hauteur de 15% des charges de fonctionnement actuels, cf annexe) fournit le 1^{er} étage du rebasage souhaitable. **En vue des nouvelles conventions à passer avec les CHU, il conviendrait d'appliquer aux charges actuelles un coefficient multiplicateur égal à 1.15.**
- Les moyens nécessaires au fonctionnement des comités peuvent être calibrés comme suit :

Les charges de rémunération.

Il paraît raisonnable de doter en moyenne chaque CPP au minimum de 0,5 ETP de secrétariat qualifié par comité pour faire fonctionner les CCPPRB, complété par le recrutement d'un profil type ARC, à raison de 0.5 ETP en moyenne par comité; le coût moyen budgétaire annuel par comité serait alors de l'ordre de 47 000 euros environ¹⁵¹, à comparer avec le coût moyen actuel évalué dans l'enquête à 30 800 euros environ. Les charges salariales des comités devraient en conséquence augmenter d'environ 50%. Pour l'augmentation de ces charges qui représentent environ 60% des charges actuelles, **un coefficient multiplicateur de 1.3 peut être retenu.**

¹⁵¹ coût moyen budgétaire annuel d'une secrétaire médicale : 40 100 euros environ, moyenne des coûts moyens budgétaires des infirmiers et ingénieurs hospitaliers pris pour référence coût ARC, 454 000 euros environ (source DHOS)

Les autres postes de dépenses

A l'exception des charges d'indemnisation et de la question des systèmes d'information traitée plus loin, la mission estime qu'ils devraient pouvoir être contenus par des mesures de rationalisation adéquates.

Les charges d'indemnisation devraient augmenter sous l'effet de deux facteurs:

- la possibilité d'indemniser de façon forfaitaire à l'avenir les membres des comités qui subissent des pertes de rémunération;
- la remise en ordre et la généralisation des pratiques d'indemnisation des rapporteurs.

Sur le 1^{er} point, on peut évaluer à environ 180 000€ l'enveloppe nécessaire¹⁵².

La prise en compte du 2^{ème} point pourrait conduire à porter cette enveloppe à 220 000 euros, environ¹⁵³.

Ici, le coefficient multiplicateur serait de l'ordre de 1. 10

On peut estimer que le rebasage toutes choses égales par ailleurs des frais de fonctionnement des comités nécessiterait d'appliquer aux charges actuelles un coefficient multiplicateur de 1.55 environ.

3.4.1.2 La remise à niveau complémentaire nécessitée par les nouvelles dispositions législatives apparaît en définitive plus légère

Les hypothèses retenues par la mission permettent de considérer que l'augmentation de la charge d'activité des CPP pourrait être contenue, l'inconnue majeure concernant toutefois les collections d'échantillons biologiques¹⁵⁴, et à un moindre degré les événements indésirables graves.

- les principaux facteurs d'alourdissement et d'allègement des charges ont été mentionnés en partie 2¹⁵⁵.

Il est difficile au bout du compte d'apprécier la résultante de ces facteurs respectifs, dont l'évaluation ne pourra être faite qu'*ex post*. La prudence recommande toutefois de ne pas surestimer les facteurs d'allègement potentiels.

-Les collections pourraient représenter un volume de dossiers supplémentaires à traiter compris entre 10 et 20% et les évaluations de soins courants un volume d'environ 5%.

¹⁵² sur la base de 42 comités, 6 membres par comité, 10 réunions annuelles, et d'un montant forfaitaire moyen de 70 euros par séance

¹⁵³ la généralisation augmentant la charge, mais la rationalisation la réduisant a priori (limitation du nombre de rapporteurs).

¹⁵⁴ On ne peut exclure en effet que les gestionnaires de collections existantes décident de les soumettre massivement à l'avis des CPP par précaution, les dispositions étant d'interprétation complexe.

¹⁵⁵ Cf. paragraphe 2.3.2.2

Quant aux effets indésirables, si les comités ont seulement à vérifier que les effets graves signalés par l'AFSSAPS ont bien fait l'objet d'une information des participants par le promoteur, la charge sera faible. Si les comités doivent se prononcer sur le contenu de cette information, la charge sera plus significative. La fourchette varierait dans ces conditions de 10 à 20%.

Au total, la charge d'activité pourrait connaître une augmentation de l'ordre de 25 à 40 %.

En sens inverse, la charge d'activité pourrait sans doute être allégée d'environ 10 %, essentiellement du fait de la diminution du volume des amendements désormais taxés .

Un coefficient multiplicateur potentiel de l'ordre de 1.30 d'augmentation de l'activité des comités paraît donc pouvoir être retenu. Mais il ne devrait pas se traduire par une augmentation à due concurrence des charges des comités si leur contexte de travail est rationalisé et leurs ressources humaines renforcées, conformément aux recommandations de la mission. La mission estime en conséquence que son impact sur les charges pourrait être ramené à 1.20 environ

3.4.1.3 Les allègements autorisés par la restructuration a minima du réseau

Avec la suppression de 6 comités sur 48 (cf. supra), les dépenses globales de fonctionnement pourraient être allégées à terme¹⁵⁶ dans une fourchette de 5 à 10%.

Evolution des charges prévisionnelles future des comités. Estimation de l'effet des différents facteurs d'augmentation et d'allègement

Réintégration des coûts cachés	+ 15 %
Mise à niveau des ressources humaines	+ 30 %
Elargissement des possibilités d'indemnisation	+ 10 %
Impact de l'augmentation des demandes adressées aux comités	+ 20%
Resserrement du réseau	-5% à -10%
Total	+ 65% à + 70 %

Au vu du tableau ci-dessus et compte tenu des incertitudes qui entourent ces estimations, la mission propose de retenir une estimation du coefficient multiplicateur des charges courantes des comités à terme de l'ordre de 1. 7 au total

¹⁵⁶ Compte non tenu des dépenses éventuelles d'indemnisation des personnels de ces comités

Recommandation 25. Sur la base du total des charges constatées des CCPPRB en 2003, soit environ 2,4 M€, il serait nécessaire de porter à 4,08 M€ le rendement des droits fixes actuels.

3.4.1.4 Le renforcement de la tête de réseau

En fonction des hypothèses retenues plus haut pour la définition des missions de la tête de réseau, son budget de fonctionnement devrait prévoir le recrutement de trois temps plein. Ces charges ont vocation à être financées au moins en partie par les programmes ministériels, dans la mesure où il s'agit de déléguer à la tête de réseau une partie des tâches de la tutelle. Cette estimation intègre le besoin d'une personne qualifiée pour mener des processus qualité, d'une personne compétente en informatique (gestion et suivi de l'appel d'offre, accompagnement des comités) et d'une personne pour le secrétariat.

3.4.1.5 La mise en place d'un fonds de modernisation

Destiné à financer les appels d'offres pour les besoins complémentaires d'équipement évoqués, (informatisation et sécurisation de l'archivage¹⁵⁷ des comités), son montant reste à évaluer précisément, la mission n'ayant pu réunir les éléments nécessaires..

Les fonds nécessaires sont à dégager au niveau des reports du fonds de concours.

3.4.1.6 Le renforcement indispensable de la DGS à court terme

Le financement du dispositif de gestion des recherches biomédicales doit intégrer les besoins des autorités compétentes, DGS et AFSSAPS, appelées à autoriser les projets.

Aujourd'hui, le taux de personnel de l'AFSSAPS affecté à cette gestion est nettement supérieur à celui de la DGS.¹⁵⁸ L'AFSSAPS dispose en outre de crédits d'expertise pour l'assister dans cette tâche.

On peut estimer que la charge qui incombe à l'AFSSAPS pour l'évaluation de ses projets est plus lourde que celle de la DGS, en raison notamment de la gestion de nombreux groupes d'experts. Certains projets gérés par la DGS nécessiteraient toutefois de mobiliser une capacité d'expertise collégiale. L'alignement des taux d'encadrement des deux autorités compétentes aboutirait en tout état de cause à doter la DGS de trois postes supplémentaires, ce qui lui permettrait de recentrer ses effectifs actuels sur la tutelle du dispositif.

3.4.2 Revoir le cadre de financement

Le cadre de financement du dispositif d'encadrement des recherches biomédicales nécessite d'être révisé pour au moins deux raisons:

¹⁵⁷ l'hypothèse d'une centralisation des archives des comités pourrait être étudiée

¹⁵⁸ cf. note de bas de page n°88

- La mise en œuvre de la LOLF impose de modifier les modalités d'affectation aux comités du produit de ces prélèvements;
- Il paraît souhaitable de mettre en place un régime unique de prélèvement applicable aux promoteurs des recherches biomédicales ;

Avant d'aborder ces deux points, il convient de rappeler brièvement le régime actuel de financement des CCPPRB.

3.4.2.1 Le régime actuel de financement des CCPPRB

Aux termes de l'ancien article L. 1123-4 du code de la santé publique, «les frais de fonctionnement des comités sont financés par le produit d'un droit fixe versé par les promoteurs pour chacun des projets de recherche biomédicale faisant l'objet d'une demande d'avis. Le montant de ce droit est arrêté par le Ministre chargé de la santé ».

L'article R1123-21 pris pour son application dispose par ailleurs que « Le produit du droit fixé mentionné à l'article L. 1123-4 est rattaché par voie de fonds de concours au budget du ministère de la santé qui le répartit entre les divers comités en fonction notamment de leurs charges et de leur activité. Les modalités de rattachement et de répartition sont fixées par arrêté des ministres chargés du budget et de la santé ».

Divers arrêtés sont venus ensuite préciser les montants des droits fixes et leurs modalités de paiement. Ces textes ont ainsi prévu la mise en place de régies de recettes auprès des DRASS pour encaisser les droits fixes acquittés par les promoteurs.

Il est à noter que le produit des droits fixes inscrit au fonds de concours a classiquement fait l'objet depuis son institution de prélèvements pour frais de gestion¹⁵⁹. Après prélèvement, le produit de ce fonds imputé sur le chapitre budgétaire 34-98 (39-02 en 2005) était réparti par la DGS entre les comités comme il a été vu plus haut.

Tableau 10. Données relatives à la gestion du fonds de concours en 2004.

total du produit des droits fixes de l'année (rendement)	1, 75 M€
total des demandes des CCPPRB (budgets prévisionnels ¹⁶⁰)	2, 69M€
dotation théorique calculée par la DGS ¹⁶¹	2, 45 M€
exécution ¹⁶² (sommes effectivement déléguées)	2, 17M€

Source : DGS.

¹⁵⁹ Prélèvement de 10% du ministère des Finances et de 45 000 euros de la DAGPB (ministère de la santé) ayant longtemps à financer la rémunération d'une secrétaire affectée à la gestion de la loi Huriet à la DGS ; depuis quelques années toutefois, il semble que ce prélèvement –toujours opéré- ne bénéficie plus à la gestion de la loi Huriet.

¹⁶⁰ Non compris budget d'investissement, soit 93 000 euros environ

¹⁶¹ Compte tenu de l'évolution des charges constatées

¹⁶² Après ajustement de la dotation pour tenir compte du besoin en fonds de roulement du comité

Les données de l'année 2004 mettent en évidence le décalage important entre le rendement annuel du fonds de concours et les besoins théoriques de fonctionnement des comités tels que calculés par la DGS : cet écart atteignait 700 000 euros environ en 2004. Il ne pose pas encore de difficultés pour le financement des comités, en raison de l'importance des reports accumulés, mais il sera nécessaire à terme de mettre d'ajuster le rendement des droits fixes aux besoins financiers des CPP. Indépendamment de la réforme, la réévaluation des droits fixes apparaît ainsi inéluctable.

Recommandation 26. Les droits fixes doivent être réévalués afin de couvrir les besoins de fonctionnement des comités

3.4.2.2 La mise en œuvre de la Lolf impose de modifier les procédures de financement des comités

La LOLF redéfinit les procédures d'affectation de produits à des dépenses et met un terme aux fonds concours par assimilation à compter de 2006. Le terme " fonds de concours " ne concerne plus que les fonds de concours par nature. Pour les fonds de concours par assimilation, deux cas de figure sont distingués :

- l'attribution de produits correspond à la rémunération de services rendus
- l'attribution de produits correspond à l'affectation d'une recette non fiscale à une dépense sans qu'on puisse vraiment parler de rémunérations de services rendus.

Dans le premier cas, la procédure d'attributions de produits s'applique. Les recettes d'attribution de produits seront évaluées à compter de 2006 en LFI, pour information du Parlement, et les crédits ouverts en cours de gestion au fur et à mesure de l'encaissement des recettes.

Dans le second cas, les recettes ne peuvent être affectées à un programme.

Il semble que les droits fixes acquittés par les promoteurs ne puissent être considérés comme rémunération de services rendus, leur niveau ne dépendant pas notamment de l'intensité de ce service. En conséquence le fonds de concours loi Huriet est appelé à disparaître en 2006, ce qui pose la question de la sécurisation financière des moyens des comités.

Le financement des comités est actuellement prévu au sein du programme « veille et sécurité sanitaire » du Ministère de la santé, plus précisément de l'action 3 « production et mise en œuvre de règles, recommandations, décisions et autres dispositifs », sous action 3.3 « mise en œuvre des règles, procédures et décisions ». Conformément aux principes et objectifs de la LOLF, les crédits inscrits en LFI pour le fonctionnement des comités pourront le cas échéant faire l'objet d'aménagements liés aux nécessités de la mise en œuvre des objectifs du programme. Concrètement, les DRASS appelées à gérer les budgets opérationnels de ce programme (BOP) pourraient donc être amenées, en fonction des impératifs de sécurité sanitaire qu'elles auront à assumer, à redéployer une partie des crédits destinés aux comités.

On peut certes juger parfaitement justifiée l'intégration des crédits nécessaires au financement des comités dans un processus de gestion globale des crédits relatifs aux fonctions de veille et sécurité sanitaire de l'Etat. Sans entrer dans une discussion de fond sur son bien-fondé et son opportunité, on se bornera à faire observer qu'elle ne paraît, en tout état de cause, guère conforme à la volonté du législateur, qui a incontestablement voulu d'une part garantir aux comités des moyens stables, et d'autre part garantir aux promoteurs que les prélèvements auxquels ils seraient assujettis serviraient exclusivement à vérifier la validité des recherches biomédicales.

Dès lors, l'alternative paraît être la suivante :

- Soit intégrer le financement des comités dans la procédure de droit commun de la LOLF, et supprimer en conséquence les droits fixes (comités financés par le budget de l'Etat) ;
- Soit maintenir un circuit de financement spécifique propre à garantir aux promoteurs l'affectation exclusive des contributions versées au dispositif institutionnel de contrôle des recherches.

La première option présentant l'inconvénient majeur d'aboutir à diminuer selon toute vraisemblance les moyens dont dispose le Ministère pour faire face aux impératifs de sécurité sanitaire, la mission estime que la seule option raisonnable est de financer dorénavant les comités par le biais d'une taxe affectée. Une taxe affectée ayant déjà été instituée par la loi de finances pour 2005 au profit de l'AFSSAPS, pour renforcer ses moyens dédiés à l'évaluation des recherches biomédicales, il suffirait d'étendre son principe au financement de l'ensemble du dispositif d'encadrement des recherches biomédicales.

3.4.2.3 Mettre en place une taxe unique pour financer le dispositif d'encadrement des recherches biomédicales

A l'issue du vote de la loi du 13 août 2004 relative à la politique de santé publique, transposant en droit interne la directive 2001/20/CE du 4 avril 2001 relative aux essais cliniques, l'AFSSAPS s'est attelée à la création d'une taxe relative au dépôt de demandes d'autorisations pour essais cliniques de médicaments. Inspirée de la taxe sur le dépôt de dossiers d'AMM, cette taxe prévoyait de moduler les taux applicables selon la nature de l'autorisation sollicitée. La note de l'AFSSAPS précisait que « l'objectif premier est la couverture des charges liées à l'étude administrative des dossiers »¹⁶³. Elle évoquait d'emblée l'hypothèse d'une fusion de cette taxe avec le droit fixe des comités qu'elle repoussait pour deux raisons : l'alignement sur d'autres dispositifs européens distinguant entre taxe au profit des comités de protection des personnes et taxes au profit des agences d'une part, et d'autre part la difficulté matérielle de création à bref délai d'une taxe unique pour financer deux activités dissociables pour deux activités différentes. Il est intéressant de noter que l'AFSSAPS fonde le maintien de la distinction entre les deux prélèvements sur leur différence d'objet supposé, « dépôt de dossier » dans un cas, « projet de recherche en lui-même » dans l'autre.

Les postes dont la création était prévue semblaient pourtant avoir une portée plus large que la seule « étude administrative » des dossiers de dépôt de demande d'autorisation, et incluaient manifestement une dimension d'évaluation médico-scientifique.¹⁶⁴

¹⁶³ note de la DAF de l'AFSSAPS du 31 août 2004

¹⁶⁴ cf. note de la DAF du 22 mars 2004 et fiches de postes associées (notamment poste d'évaluateurs essais cliniques)

L'article 134 de la LFI pour 2005 institue cette taxe dont le montant est modulé selon d'une part la nature de la demande (demande initiale d'autorisation ou modification substantielle) et la nature du promoteur, public ou privé. Le coût financier de cette taxe apparaît d'ailleurs potentiellement important pour les promoteurs institutionnels (CHU) et son opportunité peut être discutée de ce point de vue.

La perspective d'une taxe unique soulève plusieurs questions.

1. La taxe aujourd'hui appliquée aux recherches relevant de l'AFSSAPS doit-elle être étendue aux recherches relevant de la DGS ?

Une réponse positive semble justifiée dans la mesure où la perception de cette taxe permettrait de couvrir les charges supplémentaires de gestion de ces dossiers par l'AFSSAPS. En revanche, les promoteurs institutionnels pourraient en être exonérés.

2. Quel serait le circuit de paiement des recherches relevant de la DGS ?

On pourrait certes imaginer que les projets continuent de lui être adressés, le paiement de la taxe étant parallèlement effectué auprès de l'AFSSAPS mais cette procédure peut paraître complexe et son contrôle malaisé;

Les projets de recherche pourraient être tous adressés à l'AFSSAPS, accompagnés de leur titre de paiement, à charge pour l'AFSSAPS de les transférer à la DGS après vérification du paiement. Cette hypothèse aurait le mérite de la simplicité pour les promoteurs même si elle comporte le risque d'un allongement des délais de traitement.

3. Quelle structure et quels niveaux de taux devraient être retenus ?

- Les droits fixes actuels

Ils sont fixés respectivement à 1450 € par projet de recherche pour les promoteurs industriels et à 145 € pour les promoteurs institutionnels

Sur cette base, le rendement actuel du fonds de concours s'élevait à 1.75 M€ en 2004.

- Les taux prévus pour la taxe AFSSAPS

Aux termes de l'article 134 de la LFI pour 2005 « *le barème de cette taxe est fixé en fonction du type d'essais clinique dans la limite d'un montant maximal de 4 600 €* » et lorsque « *le promoteur est une personne physique ne poursuivant pas de but lucratif, un organisme public de recherche, une université, un établissement public de santé ou un établissement de santé privé participant au service public hospitalier ou un établissement public, le montant exigé sera limité à 10% du taux applicable selon le barème de la taxe* ».

Le barème prévu par l'AFSSAPS distinguait 3 niveaux de taux selon la nature de la recherche (produit nouveau, produit connu, amendement), modulé en fonction de la catégorie du promoteur (montant limité à 10% pour les institutionnels)

Sur cette base, l'AFSSAPS évaluait à 1,6 M€ environ le rendement de la taxe.

- La structure et les niveaux de taux possibles pour la fraction de la taxe unique destinée au financement des CPP
 - Comme indiqué précédemment, il paraît tout à fait souhaitable de prévoir la taxation des amendements, et cela semble d'ailleurs le moyen le plus simple de remettre à niveau le financement des CPP ;
 - La question se pose du niveau adéquat de la taxe CPP pour les amendements des promoteurs institutionnels: à 10% du niveau perçu pour la recherche initiale, sur la base des taux actuels, son montant s'établirait à 14, 5 € ce qui ne paraît guère dissuasif. Un montant de 50 ou 70 € paraîtrait plus adéquat.
 - Pour les avis sur les projets de collections, il paraît souhaitable de prévoir des taux réduits, par exemple de moitié, en raison de la charge d'évaluation plus limitée qu'ils devraient nécessiter¹⁶⁵
 - Pour les évaluations de soins courants, en revanche, le maintien des taux de base peut se plaider, la charge d'évaluation des comités pouvant impliquer un travail délicat de requalification éventuelle des projets, ainsi qu'une évaluation attentive des bénéfices et des risques pour les participants.

Le tableau ci-dessous permet de simuler le rendement de la taxe unique qui pourrait être instaurée sur ces bases : on constate qu'avec des taux revalorisés de 50% par rapport aux niveaux actuels des droits fixes, et la taxation des amendements, on parvient approximativement au rendement attendu de la taxe pour les CPP.

¹⁶⁵ La validité de cette opinion dépend bien entendu de la qualité du cadre juridique, doctrinal et procédural que les tutelles seront en mesure de fournir aux CPP pour l'évaluation des projets de collections, la compétence de ces derniers devant porter au premier chef sur les modalités d'information et de consentement des personnes concernées.

Tableau 11. Simulation du rendement d'une taxe unique destinée à couvrir les besoins de fonctionnement des CPP et des autorités compétentes

Assiette de la taxe projetée	dossiers industriels (A)*	tarif unitaire A	Dossiers non-industriels (B)	tarif unitaire B	rendement attendu pour les CPP en 2006	Rendement attendu pour l'AC en 2006	Rendement total
1) RECHERCHES BIOMEDICALES Demandes d'avis initiales	1550	2 180 €	660	218 €	3 522 880 €	0 €	3 522 880 €
Demandes d'autorisations initiales AFSSAPS	1050	2 000 €	438	200 €	0 €	2 187 600 €	2 187 600 €
Demandes d'autorisations initiales DGS	500	2 000 €	222	200 €		1 044 400 €	1 044 400 €
Demandes d'avis complémentaires	1050	218 €	2380	70 €	395 500 €	0 €	395 500 €
Demandes d'autorisations complémentaires AFSSAPS	700	200 €	1631	100 €	0 €	303 100 €	303 100 €
Procédure d'appel après avis négatif d'un CPP	15	2 180 €	5	218 €	33 790 €	0	33 790 €
2) COLLECTIONS D'ECHANTILLONS BIOLOGIQUES HORS RBM demande d'avis consultatif CPP	50	1 090 €	200	109 €	76 300 €	0	76 300 €
3) RECHERCHE HORS RBM : EVALUATION SOINS COURANTS demande d'avis consultatif du CPP	10	2 180 €	50	218 €	32 700 €	0	32 700 €
Total					4 061 170 €	3 535 100 €	7 596 270 €

* Nombre de dossiers soumis par promoteurs industriels (A) et non industriels (B)

Recommandation 27. Réévaluer de 50% le niveau actuel des droits fixes pour la nouvelle taxe sur les recherches biomédicales (2180 € pour promoteurs industriels et 218€ pour les promoteurs institutionnels) ; Taxer les amendements (218 € pour promoteurs industriels et 70€ pour le promoteurs institutionnels), et prévoir la taxation des projets de collections et des évaluations de soins courants (mesure PLF).

CONCLUSION GENERALE

Des CCPPRB aux futurs CPP, la mutation sera importante :

- Interne, avec une orientation plus marquée vers les aspects éthiques de la protection des personnes, une professionnalisation rigoureuse et un statut plus affirmé
- Externes aussi, avec l'émergence d'un vrai travail en réseau comportant une répartition des tâches par région et inter région et la mise en place d'une tête de réseau avec des outils communs.

Mais cette transformation ne sera possible et ne prendra son sens que si le cadre dans lequel les CPP évolueront est lui aussi remanié, avec une simplification du nombre d'instances de régulation des recherches, une meilleure articulation entre elles, une coopération avec les CPP et à terme la fusion des deux autorités compétentes.

Il est essentiel, enfin, que la fonction de tutelle soit enfin exercée dans toutes ses dimensions : appui juridique, suivi administratif, cadrage budgétaire et réalisation de contrôles des recherches mises en place. La protection des personnes dans la recherche biomédicale ressort des droits de l'homme : elle est une affaire de l'Etat et de la société civile.

Christine D'AUTUME

Bernadette ROUSSILLE

Docteur Pierre ABALLEA

Liste des recommandations du rapport

- Recommandation 1. Les CPP devraient veiller à ce que les notes d'information distribuées aux patients fassent mention du degré d'intérêt (élevé ou faible) attendu de la recherche pour la santé publique. Cette mesure relève d'une circulaire. 40
- Recommandation 2. Les répertoires de recherches biomédicales autorisées devraient publier les avis des CPP avec leur motivation. Cette mesure relève d'une circulaire. 40
- Recommandation 3. Fixer le nombre de membres des comités à un chiffre de 10 personnes. Prévoir un collège représentant la société civile égal en nombre au collège médico-scientifique. Cette mesure est d'ordre réglementaire. 45
- Recommandation 4. Prévoir une formation des membres à l'évaluation et à la discussion des projets de recherches biomédicales. Cette mesure est à préconiser par circulaire et à financer sur le budget de l'Etat. 46
- Recommandation 5. L'indemnisation des rapporteurs et des membres appartenant à des professions libérales doit devenir systématique dans les CPP, avec des barèmes de référence établis par la tutelle. Cette mesure est à prendre par circulaire et à financer sur le budget des CPP. 47
- Recommandation 6. Les comités (avec une activité standard de 50 RBM par an) doivent disposer d'un personnel permanent d'au moins un ETP : 0,5 secrétariat qualifié, 0,5 de personnel cadre d'un profil de type attaché de recherche clinique. Cette mesure est à financer sur le budget alloué par la DGS 51
- Recommandation 7. Faire établir par la tutelle une méthodologie claire et rigoureuse d'allocation des ressources aux comités sur la base d'un budget type de fonctionnement, susceptible d'être ajusté au vu de divers éléments (prestations fournies gratuitement, niveau de l'activité du comité ...) 51
- Recommandation 8. Les comités doivent être dotés de manière systématique : -1D'outils administratifs (statuts, règlements intérieur, conventions types, formulaires types...) - 2 De systèmes d'informations performants (notamment pour la gestion des projets de recherche -enregistrement, suivi, délais) - 3 De systèmes d'échanges de données informatisées qui soient sécurisés et permettent de communiquer avec les autorités compétentes et entre comités. Ces mesures sont à organiser avec la tutelle et la tête de réseau et à financer sur le budget des comités. 52
- Recommandation 9. Organiser et sécuriser la fonction archivage. 52

- Recommandation 10. L'élaboration de grilles d'évaluation différenciées suivant les types d'essais et suivant le type de personnes à protéger, particulièrement détaillées sur la balance bénéfiques/risques est une priorité. Ces grilles devraient être communes à tous les comités. Ceux-ci doivent se donner et appliquer des bonnes pratiques pour organiser et structurer le débat éthique. Ces documents sont à élaborer par un travail commun entre les comités, la tête de réseau, la tutelle et la Haute autorité de santé. 53
- Recommandation 11. L'objectif d'un guichet unique de dépôt des dossiers et d'acquittement des droits devrait être visé à court terme. Cette mesure est d'ordre législatif..... 54
- Recommandation 12. Les attributions d'autorité compétente devraient à terme, être dévolues à l' AFSSAPS. Cette mesure est d'ordre législatif. 54
- Recommandation 13. les CPP doivent se centrer principalement sur les questions soulevées par la protection des personnes dans les recherches (intérêt pour le patient et la collectivité, caractère proportionné de la balance bénéfique risques, modalités d'information et de consentement), et s'appuyer sur les autorités compétentes pour l'expertise des risques. 55
- Recommandation 14. Pour prévenir les risques de contradiction et de confusion induits par la possibilité de saisine simultanée des CPP et des autorités compétentes, des protocoles entre les comités et les autorités compétentes devraient prévoir les modalités de leur articulation pour le traitement des projets. En tout état de cause, il est nécessaire que les CPP ne se prononcent qu'après expertise de l'autorité compétente au moins pour les recherches sur les produits nouveaux, et les promoteurs devraient en conséquence être encouragés à saisir d'abord l'autorité compétente pour ce type de recherche. Cette procédure doit être alors encouragée auprès des promoteurs par les autorités compétentes. 56
- Recommandation 15. Un dispositif d'échange d'informations sécurisées entre les CPP et les autorités compétentes doit être organisé rapidement par voie réglementaire 56
- Recommandation 16. L'élaboration d'un avis relatif au traitement des données de santé identifiantes des protocoles de recherche, préalable à la décision de la CNIL, devrait être confiée aux CPP. Cette mesure est d'ordre législatif. 57
- Recommandation 17. Il est nécessaire de renforcer la capacité de tutelle de la DGS sur les CPP. Cette mesure est d'ordre administratif et budgétaire. 57
- Recommandation 18. Il est nécessaire de développer un programme de contrôle du déroulement des protocoles de recherches biomédicales en France, dans les deux champs des autorités compétentes. Cette mesure est d'ordre administratif..... 57
- Recommandation 19. Conforter dans une loi de simplification administrative le statut sui generis des comités et préparer des statuts-types par décret. 67
- Recommandation 20. Répartir la charge de travail entre les comités à raison de 50 à 60 nouvelles recherches au maximum par an et par comité..... 68

Recommandation 21 Elargir la compétence territoriale de chaque CPP à toute son inter-région de recherche clinique.....	70
Recommandation 22. Resserrer le dispositif des CPP sur une quarantaine de CPP en France.	70
Recommandation 23. Mettre en place par la voie réglementaire, un dispositif de mutualisation de la gestion des dossiers de nouvelles recherches biomédicales entre les CPP d'une même inter-région.	71
Recommandation 24. La mise en place de la tête de réseau des CPP peut s'appuyer sur l'actuelle conférence nationale des CPP, avec son statut associatif actuel, sous réserve de la doter d'un secrétariat permanent.	71
Recommandation 25. Sur la base du total des charges constatées des CCPPRB en 2003, soit environ 2,4 M€, il serait nécessaire de porter à 4,08 M€ le rendement des droits fixes actuels.....	75
Recommandation 26. Les droits fixes doivent être réévalués afin de couvrir les besoins de fonctionnement des comités	77
Recommandation 27. Réévaluer de 50% le niveau actuel des droits fixes pour la nouvelle taxe sur les recherches biomédicales (2180 € pour promoteurs industriels et 218€ pour les promoteurs institutionnels) ; Taxer les amendements (218 € pour promoteurs industriels et 70€ pour le promoteurs institutionnels), et prévoir la taxation des projets de collections et des évaluations de soins courants (mesure PLF).	81

LISTE DES ANNEXES

1. Lettre de mission

Les CCPPRB

2. Arrêtés d'agrément des CCPPRB
3. Questionnaire d'étude des CCPPRB rencontrés
4. Rapport de site CCPPRB de COCHIN
5. Rapport de site CCPPRB d'AMIENS
6. Rapport de site CCPPRB de STRASBOURG
7. Rapport de site CCPPRB de LA PITIE SALEPTRIERE
8. Rapport de site CCPPRB de LYON CENTRE LEON BERARD
9. Rapport de site CCPPRB de SAINT-GERMAIN EN LAYE
10. Rapport de site CCPPRB de REIMS
11. Témoignage d'un éthicien

Le coût et le financement du réseau CCPPRB

12. Questionnaire relatif au coût de fonctionnement des CCPPRB
13. Les coûts de gestion des projets de recherche par comité
14. Les « coûts cachés » de fonctionnement des comités

Les autorités compétentes

15. La fonction autorité compétente de la DGS
16. La fonction autorité compétente de l'AFSSAPS

CNIL et CCTIRS

17. Note sur les questions soulevées par l'articulation des procédures d'autorisation CNIL/CCTIRS dans le domaine des recherches en santé avec celles prévues par la loi HURIET modifiée par la loi du 9 août 2004
18. Position du CCTIRS sur l'évolution de ses missions et leur articulation avec les futurs CPP

19. LEEM réponse au questionnaire de l'IGAS du 21 mars 2005
20. Compte-rendu de l'IGAS à partir de la réunion du 23 février 2005 avec la CNCP
21. Personnes rencontrées

**La transformation des comités consultatifs de protection
des personnes en matière de recherche biomédicale
(CCPPRB) en comités de protection des personnes (CPP)
en application de la loi du 9 août 2004**

DE-ANS

Rapport présenté par :

*Mme Christine d'Autume, Mme Bernadette Roussille
et M. le docteur Pierre ABALLEA
Membres de l'Inspection générale des affaires sociales*

*Rapport n° 2005 125
juillet 2005*

1.1 LETTRE DE MISSION

REPUBLIQUE FRANCAISE

le ministre de la santé
et de la protection sociale

Paris, le 21.12.2004

Le Ministre de la santé et de la protection sociale

à

Madame la chef du service de l'Inspection générale des affaires sociales

OBJET : Bilan du fonctionnement et du financement des comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB) et préparation des comités de protection des personnes (CPP).

Les CCPPRB ont été créés par la loi du 20 décembre 1988 dite loi « Huriet-Sérusclat » relative à la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales. A ce jour 48 comités sont opérationnels.

Leur financement est assuré par un fonds de concours (chapitre 34-98 art 90), alimenté par des « droits fixes » versés par les promoteurs de nouvelles recherches biomédicales. Le calcul des dotations à chaque comité est réalisé par la DGS qui délègue, pour chaque DRASS le montant attribué à chaque comité.

La loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique intègre, dans ses articles 88 à 96, la révision de la loi de décembre 1988 ainsi que la transposition de la directive européenne n° 2001/20/CE relative à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain, cette dernière directive étant entrée en vigueur le 1^{er} mai 2004.

Cette loi modifie le rôle et l'organisation des comités et revoit leurs missions. Notamment, leur avis jusqu'ici consultatif devient désormais délibératif, les comités devenant ainsi des éléments clés du dispositif, ils seront agréés par le ministre pour une période limitée et avec une compétence territoriale définie ; ils compteront parmi leurs membres, des représentants des malades et usagers du système de santé.

Au-delà de la rédaction du décret, en cours (composition, nomination des membres, procédures), des évolutions concernant le statut et le mode de financement des comités doivent être envisagées.

L'objectif général de la mission est de fournir une base à la préparation de ces évolutions afin que les nouveaux comités de protection des personnes puissent mener à bien et de manière efficiente l'ensemble de leurs nouvelles missions énumérées par la loi relative à la politique de santé publique.

Dans ce cadre, il est nécessaire d'établir un état des lieux du dispositif actuel des « CCPPRB », recensant notamment les forces et les faiblesses de son fonctionnement, de son financement et de sa gestion au regard du nouveau rôle que leur confie la loi.

Sur la base de ces constatations et en tenant compte des nouvelles dispositions législatives, la mission devra proposer des recommandations adaptées sur les évolutions à promouvoir.

Seront notamment à considérer au cours de cette mission:

L'adéquation du nombre de comités compte tenu de leur activité et des besoins ;

- Le statut des comités ;
- Les conditions de leur gestion financière ;
- L'évolution du rôle de la Conférence Nationale des CCPPRB, notamment dans l'animation du réseau des comités, la mise au point de référentiels de bonnes pratiques, la formation des membres des comités, etc. ;
- Les modalités à envisager à l'avenir pour leur financement.

Je vous serais obligé de bien vouloir nous communiquer un rapport avant le 30 avril 2005.

JL Buhl

1.2 Arrêtés d'agrément des CCPPRB pris et retirés par la DGS entre 1991 et 2005

Arrêtés pris par la DGS portant agrément ou retrait d'agrément de comités de protection des personnes (ex-comités consultatifs de protection des personnes)

1. JO 07-03-1991 p. 3286
2. JO 26-03-1991 p. 4164-4165
3. JO 05-04-1991 p. 4587
4. JO 12-04-1991 p. 4875
5. JO 18-04-1991 p. 5115-5116
6. JO 02-05-1991 p. 5864
7. JO 07-05-1991 p. 6105
8. JO 17-05-1991 p. 6709-6711
9. JO 23-05-1991 p. 6960-6961
10. JO 10-07-1991 p. 8985-8986
11. JO 18-07-1991 p. 9471-9472
12. JO 30-07-1991 p. 10093-10094
13. JO 02-08-1991 p. 10300-10301
14. JO 10-09-1991 p. 11923-11924
15. JO 26-09-1991 p. 12582
16. JO 09-10-1991 p. 13223
17. JO 05-11-1991 p. 14445-1446
18. JO 22-11-1991 p. 15241
19. JO 05-12-1991 p. 15877-15878
20. JO 20-12-1991 p. 16633-16634
21. JO 23-05-1992 p. 7008
22. JO 13-07-1993 p. 9891-9892
23. JO 31-03-1994 p. 4788
24. JO 15-04-1994 p. 5585
25. JO 07-05-1994 p. 6673
26. JO 12-07-1994 p. 10016
27. JO 18-01-1995 p. 956-957
28. JO 11-02-1995 p. 2306
29. JO 18-01-1995 p. 956-957
30. JO 18-10-1995 p. 15152
31. JO 04-06-1996 p. 8224
32. JO 26-04-1997 p. 6362
33. JO 03-08-2000 p. 12015-12016
34. JO 03-05-2002 p. 8135

RÉGIONS	CCPPRB	AGRÈMENTS	RETRAITS
ALSACE	Alsace n°1 Strasbourg Alsace n°2 Colmar	21 octobre 1991 16 septembre 1991	5 octobre 1995
AQUITAINE	Bordeaux A Bordeaux B Pays de l'Adour	29 mars 1991 29 mars 1991 29 mars 1991	5 janvier 1995
AUVERGNE	Auvergne	23 juillet 1991	
BOURGOGNE	Dijon	29 mars 1991	
BRETAGNE	Brest Rennes	3 mai 1991 3 juillet 1991	
CENTRE	Tours	24 avril 1991	
CHAMPAGNE - ARDENNES	Champagne - Ardennes	19 juillet 1991	
FRANCHE-COMTÉ	Franche-Comté	8 avril 1991	
ILE-DE-FRANCE	Saint-Germain-en-Laye Paris Cochin Créteil Henri-Mondor Paris Bichat-Claude Bernard Paris-pitié-salpêtrière Paris Saint-Antoine Paris Hôtel-Dieu Paris Saint-Louis Aulnay-sous-Bois Paris Bicêtre Paris Necker Enfants-Malades Boulogne Ambroise Paré Versailles Paris Boucicaut	19 juillet 1991 19 Juillet 1991 23 juillet 1991 23 juillet 1991 25 juillet 1991 25 juillet 1991 25 juillet 1991 25 juillet 1991 21 juillet 1991 21 juillet 1991 21 juillet 1991 21 juillet 1991 22 juillet 1991 8 novembre 1991 10 octobre 1991 12 mai 1992	
LANGUEDOC-ROUSSILLON	Montpellier saint-Eloi Nîmes Montpellier-Lapeyronie	10 décembre 1991 19 novembre 1991 10 décembre 1991	2 février 1995
LIMOUSIN	Limousin	24 avril 1991	
LORRAINE	Nancy Metz	22 mars 1991 22 mars 1991	23 mai 1996
MIDI-PYRÉNÉES	Toulouse 1 Toulouse 2	22 avril 1991 22 avril 1991	
NORD-PAS-DE-CALAIS	Lille	30 août 1991	
	Lens	30 août 1991	30 juin 1994
	Valenciennes	30 août 1991	30 Juin 1994
BASSE-NORMANDIE	Caen	3 mai 1991	
HAUTE-NORMANDIE	Haute-Normandie	10 juin 1991	
PAYS-DE-LA-LOIRE	Pays-de-la-Loire 1 (Angers)	8 avril 1991	
	Pays-de-la-Loire 2 (Nantes)	26 février 1991	
CENTRE	Orléans	6 mai 1991	17 avril 1997
PICARDIE	Picardie	30 août 1991	
POITOU-CHARENTES	Poitou-Charentes (Poitiers)	11 mars 1991	

PROVENCE-ALPES- CÔTE DAZUR	Marseille 1	3 mai 1991	
	Marseille 2	24 avril 1991	
	Nice	15 mai 1991	
	Aix en Provence	3 mai 1991	21 juillet 2000
	Toulon	3 mai 1991	26 avril 1994
RHÔNE-ALPES	Lyon CRLCC'	3 mai 1991	
	Lyon A	23 avril 1991	
	Lyon B	23 avril 1991	
	Rhône-Alpes-Loire	24 avril 1991	
	Grenoble 1	3 juillet 1991	29 mars 1994
	Grenoble 2	3 juillet 1991	
	Lyon C	15 mai 1991	29 mars 1994
GUADELOUPE	Guadeloupe	18 mars 1994	
MARTINIQUE	Martinique	28 juin 1993	
REUNION	Réunion	22 avril 2002	
TOTAL		59	11

Sources : DGS et Légifrance, traitement : mission IGAS

1.3 Guide d'entretien avec les CCPPRB rencontrés

Questionnaire pour les CCPPRB : situation actuelle, perspectives et propositions

Identification du comité

Nom

Adresse

Nom et qualité du président

Dernière date de nomination des membres

Date de création

Statut de l'organisme

Quelques éléments sur l'histoire et le contexte du dispositif ou du comité

Ce questionnaire est aussi un guide d'entretien.

- Certaines questions figurent en gras : il n'est pas demandé au C.P. P. de les renseigner par écrit, car elles seront abordées lors de la venue sur place de la mission.

- Les documents à fournir par le CCPPRB figurent en bleu dans le texte et sont récapitulés en annexe

Composition et fonctionnement institutionnel

La situation actuelle

Quel est le nombre de membres et de suppléants désignés au CCPPRB.

Parmi eux quel est le nombre de membres participant de manière régulière aux instances?

Y a-t-il eu des membres ou des suppléants démissionnaires non remplacés par la DRASS?

Le CCCPPRBRB a-t-il des difficultés à réunir le quorum fixé par l'article R.2015 du CSP?

Y a-t-il une indemnisation des membres et si oui, de quel montant :

-- rémunération du président

-- rémunération des rapporteurs

-- indemnités pour profession libérale

-- autres (préciser) ?

Quelle est la fréquence des réunions du C.C.P.P.R.B ¹ :

sur 2004, nombre de réunions plénières

Y a-t-il un rythme régulier (hebdomadaire, mensuel, bimensuel...)?

Plage horaire et durée moyenne des réunions.

Nombre moyen d'avis

d'amendements

¹ On écrira désormais CCPPRB

examinés au cours d'une réunion

Quel est le temps moyen consacré par semaine au C.C.P.P.R.B

- par le président

- par d'autres membres ?

(exprimé en demi – journées de 3 heures)

Quel est le temps maximum qu'ils pourraient lui consacrer?

Le président estime-t-il compatible le temps qu'il consacre au comité avec un travail à plein temps ?

Quel est le rôle du président ?

Quelle est la fréquence de recours à des experts extérieurs :

En 2004, nombre de fois où des experts ont été consultés (avec une prestation écrite).

Exemples de spécialités de ces experts et de types de recherches (désigné R dans la suite du texte) ?

Y a-t-il des difficultés à trouver des experts? Comment s'y prend-on ?

A combien est rémunéré un expert?

Commentaires sur le fonctionnement institutionnel actuel.

Propositions

Comment faire pour susciter des vocations et des engagements dans les C.C.P.P.R.B ?

Comment améliorer la disponibilité des membres et leur participation des membres à la vie du C.C.P.P.R.B ? (indemnisation, horaires des réunions, formation des membres, décharges de service.)

Pour le président, faudrait-il faire reconnaître son temps d'activité au CCCPPRBRB par une formule de type compensation de temps de travail, détachement, mise à disposition.... ?

Le C.C.P.P.R.B formule-t-il des propositions pour indemniser les membres, ou pour mieux les indemniser ? Préciser dans ce cas les niveaux actuels et les niveaux souhaités d'indemnisation

- jetons de présence
- rémunération du président
- rémunération des rapporteurs
- indemnités pour profession libérale
- rémunérations des experts
- autres (préciser) ?

Pour le comité, qu'est-ce que cela représenterait comme budget annuel supplémentaire?

Faut-il former les membres du C.C.P.P.R.B : quel contenu, quel temps consacrer aces formations ?

Doit-on et si oui, comment, renforcer l'indépendance des membres du C.C.P.P.R.B ?

Autres propositions pour améliorer le fonctionnement institutionnel des C.C.P.P.R.B .

Document attendu n°1 : Fournir le règlement intérieur s'il existe

Les missions et l'activité du comité

La situation actuelle (2004)

Activité portant sur les projets de recherche

Le CCPPRB estime-t-il que des recherches biomédicales (RBM selon définition loi Huriet) sont réalisées dans la région sans que le CCPPRB soit consulté ? Quelle proportion ? Quelques exemples.

Inversement le CCPPRB s'estime-t-il saisi sur des recherches qui ne relèvent pas de la loi Huriet et pour quelles raisons ?

En 2004 :

Nombre de dossiers reçus
avis NRB (nouvelles R biomédicales)
amendements

Nombre de dossiers renvoyés à l'investigateur par le secrétariat ou pour lesquels des pièces complémentaires sont demandées par le secrétariat du CCPPRB. Nombre de dossiers en attente de complément depuis plus de 6 mois.

Nombre d'avis donnés par le CCPPRB sur NRB :
- dont avis sous réserves
- dont avis défavorables
- dont avis favorables sous réserve de modifications

Pour les dossiers en attente de pièces complémentaires ou de modifications exigées, le comité procède-t-il à des relances ?

Comment le CCPPRB sait-il que les modifications demandées ont été opérées et que la recherche n'a pas été commencée auparavant?

Nombre d'amendements examinés par le CCPPRB
-dont avis défavorables pour amendements

Commentaire éventuel sur les amendements : leur progression, leur nature etc.

Délais moyens de réponse du CCPPRB pour les avis sur NRB
Délais les plus courts:

Délais les plus longs:

Comment le comité calcule -t-il ses délais (ex point de départ, 1^{er} courrier de soumission ou date de réception de la dernière pièce administrative complétant le dossier ...)

Description du contenu de l'activité d'instruction de projets de recherche. L'objectif de la mission est de cerner la nature et la quantité de travail requis pour instruire les dossiers.

Comment est organisé le travail sur les projets de R. (rôle du président, rôle du secrétariat, rôle du rapporteur, rôle des membres du CCPPRB, etc.)?

Comment sont choisis les rapporteurs?

Qui sont-ils : nombre de rapporteurs dans l'année, nombre de dossiers le plus élevé par rapporteur ?

Combien de temps leur laisse-t-on en moyenne pour établir leur rapport?

Comment travaillent les rapporteurs? Les rapporteurs doivent-ils faire souvent des demandes complémentaires, procéder à des consultations, faire des recherches...?

Une grille d'analyse ou d'évaluation des protocoles ou des dossiers est-elle utilisée? (cf. la grille du CCCPPRBRB de Tours).

Quelles sont les composantes de l'instruction qui demandent le plus de temps : qualification (BID/SBID), validité de la recherche au regard de la protection des participants (risques encourus), examen de la pertinence générale du projet, modalités d'information et de consentement des personnes?

Quels sont les facteurs d'allongement des délais d'examens des dossiers ?

Par exemple:

recherches soumises à autorisation,

inclusion de personnes particulièrement protégées,

risques particuliers liés à la recherche, recherche particulièrement innovantes,

nature de la recherche : multicentrique ou non-

nature du promoteur: industrie pharmaceutique, promoteur institutionnel

objet de la recherche : médicament, dispositif médical, R cognitive...

problèmes de méthodologie

Peut-on établir une typologie des dossiers du point de vue du temps d'examen requis ?

Le CCPPRB peut-il donner des exemples d'avis défavorables?

Document attendu n° 2 : Prévoir que lors de sa visite sur place, l'IGAS consultera 4 ou 5 dossiers d'avis rendus.

Activités autres

Nombre de notifications d'effets indésirables reçues en 2004

Comment le CCPPRB traite-t-il ces courriers?

Quelle est la part de l'activité de conseil aux promoteurs dans l'activité globale du comité ? Commentaire.

Le CCPPRB exerce-t-il d'autres activités?

Les systèmes d'information du CCPPRB dans le cadre de ces activités :

Comment le CCPPRB enregistre-t-il et suit-il les dossiers dont il est saisi ?

De quels systèmes d'information dispose-t-il ? Quelles sont les différentes bases de données ? Quels sont les champs entrés et les données accessibles? Quelles sont leurs fonctionnalités et que permettent-ils de suivre et d'automatiser (suivi des amendements, courriers de relance...)?

Document attendu n° 3 : Fournir la structure des différents fichiers ou bases de données utilisées dans le CCPPRB

Quelles sont les applications utilisées?

Excel

Acces

Autres

Quels sont les systèmes de sauvegarde?

Quels sont selon vous les manques?

Que faudrait-il mettre en place pour un bon suivi des recherches et des amendements?

Le CCPPRB a-t-il la possibilité d'accéder aux recherches examinées par d'autres CCPPRB susceptibles de l'éclairer ?

A-t-il accès à d'autres bases de données sur les RBM (DRC, autres) ?

Commentaires sur les activités du CCPPRB

Le CCPPRB s'estime-t-il équipé pour faire face aux missions dévolues (avant les lois 2004) ?

En particulier, la partie scientifique et méthodologique de l'instruction des projets est-elle assurée dans des conditions satisfaisantes, avec garantie de qualité?

Et la partie protection des personnes?

Le CCPPRB estime-t-il qu'il y a recouvrement avec le travail fait par les autorités compétentes (AFSSAPS et DGS) ou que la répartition des tâches entre CCPPRB et autorités compétentes devrait être plus claire?

Propositions d'amélioration ?

La situation prévisionnelle à partir de 2005

Les dossiers de type classique

Evolution prévisible du nombre de dossiers de type classique à examiner :
nouvelles RBM
nouveaux amendements

Appréciation du surcroît de travail pour les dossiers "classiques", du fait des nouveaux items de la loi du 9 août 2004 : délai de réflexion éventuel, période d'exclusion éventuelle, caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques et bien-fondé des conclusions, montant et modalités d'indemnisation des participants, modalités de recrutement des participants.

Tenter d'exprimer ce surcroît de travail, s'il existe, en termes de coefficient multiplicateur.

Les nouveaux dossiers

Evaluation de l'impact du changement de statut des avis, devenus décisionnaires.

Evaluation de l'activité liée aux nouvelles dispositions pour les CCPPRB :

- nombre d'avis sur déclaration d'échantillons biologiques à prévoir
- nombre d'avis consultatifs à prévoir sur *"les recherches visant à évaluer les soins courants, autres que celles portant sur des produits mentionnés à l'article L. 5311-1 et figurant sur une liste fixée par décret en Conseil d'Etat, lorsque tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle mais que des modalités particulières de surveillance sont prévues par un protocole "*
- nombre d'événements ou effets indésirables à suivre de façon plus précise qu'avant
- nombre de fins de recherche à enregistrer
- suivi de la réitération du consentement après modification substantielle de la recherche ou après effet indésirable susceptible d'avoir un effet sur le consentement

Estimez-vous que l'activité globale du CPP va

- rester stable
- augmenter de 10%- 20%-30% ou plus et dans ce cas, de combien?

Les moyens de fonctionnement du comité

Description sur 2004

Locaux

- localisation du Comité
- locaux : en mètres carrés totaux
- Inclure les locaux pour le personnel permanent, les réunions, l'archivage

Appréciation sur le caractère adapté

- de l'emplacement du CCCPPRBRB
- des locaux

Personnel permanent:

- qualification
- temps de travail en équivalent temps plein
- nature du travail effectué

Autres personnels (personnel temporaire, stagiaires)

qualification

- temps de travail
- nature du travail effectué

Moyens matériels:

Équipement informatique, voiture, fournitures etc.

Comment l'archivage est-t-il organisé?

Les systèmes d'information pour la gestion administrative et financière

Liste des bases de données et logiciels utilisés :

Ex.: gestion du personnel

gestion des indemnisations et remboursements

gestion du budget.....

Commentaire et appréciation sur l'adéquation des moyens actuels :

--aux missions anciennes

--aux missions nouvelles

Propositions sur le fonctionnement et le budget

En fonction du multiplicateur d'activité à prévoir (indiqué plus haut) pour intégrer les nouvelles missions d'août 2004:

- Modalités d'organisation du travail institutionnel dans le nouveau contexte du CCPPRB :

- rôle joué par les membres
- fréquence des réunions
- recours à des experts

- Calibrage des moyens du "futur" CCPPRB :

personnel permanent : ETP souhaités et fonctions

locaux : type de locaux et surfaces

appréciation des besoins en mobiliers et matériels

appréciation des moyens en logiciels informatiques
charges de fonctionnement courant : (téléphone, déplacements,
documentation...)
dépenses nouvelles en assurances
autres

Budget du comité

Document attendu n° 4 Fournir les BP et budgets réalisés de 2000 à 2004
Budget 2004 : BP et BR

Dépenses (reprendre ici les rubriques retenues par la DGS pour la présentation des budgets). Recettes: Subventions. Recettes propres. Résultat

Evaluation des ressources non budgétées mais qui pourraient être valorisées (en € pour l'année) :

temps de travail du président ou d'autres responsables
temps de travail des rapporteurs (si non rémunérés)
mise à disposition de locaux
mise à disposition de matériel
autres éléments gratuits

Budget à prévoir pour 2005

Dépenses. Recettes

Evaluation du nouveau budget nécessaire en y intégrant
les dépenses correspondant aux nouvelles missions
les coûts latents liés à des ressources non facturées (opération vérité des coûts)

Commentaires

Jugement sur le système de financement des CCPPRB

Quel jugement portez-vous sur le système de financement actuel :
-bases et modalités de calcul de la subvention par la DGS
-adéquation de la subvention aux besoins du comité
disponibilité des fonds (dates d'arrivée des subventions)

Transparence du système

Pertinence des critères utilisés : disponibilité d'un fonds de roulement équivalent à un an de charges du CCPPRB

Pertinence des principes et des modalités de financement du dispositif global : droits fixes et fonds de concours, gestion DGS/ DRASS

Comment vous assurez-vous que les promoteurs règlent effectivement leurs redevances auprès du Trésor public?

Quelles modifications proposeriez-vous dans le système de financement des CPP ?

En particulier pensez-vous qu'il serait nécessaire

- d'augmenter les redevances actuelles payées par les promoteurs
- de prévoir le paiement d'une redevance pour les amendements.

De quels montants?

Les questions de qualité

Y a-t-il eu des exemples de divergence d'avis sur des projets avec les autorités de tutelle ?
Exemples

Les délais constituent-ils une difficulté?

Les délais de 35 jours envisagés dans le projet de décret actuel pour les avis du CPP sur les NRB et les projets de collections vous paraît-il tenable? Faudrait-il fixer une limite pour l'examen de la recevabilité des dossiers des promoteurs ?

Quels instruments ou moyens mettre en place pour garantir la meilleure qualité?

Ex grilles d'analyse de projets.

Document attendu n° 5 : Fournir les grilles d'analyse des projets de recherche, si elles existent
accès aux bases de données de la DGS et de l'AFSSAPS
supervision par un expert
etc.

D'autres instances pourraient elles aider à améliorer la qualité et l'efficacité du travail des CCPPRB :

Haute autorité de santé (ex ANAES)

-DRCC, instances publiques de recherche

-autorités compétentes

-CNCP

-autres

Et comment?

Les relations avec les autorités compétentes et les tutelles

Comment jugez-vous celles-ci dans la configuration actuelle?

AFSSAPS comme autorité compétente

DGS comme autorité compétente

DRASS comme autorité de tutelle

DGS comme autorité de tutelle

Propositions pour améliorer les relations avec les autorités compétentes dans le cadre des nouvelles missions :

-Ex :

- meilleure articulation souhaitable des domaines de responsabilité/compétences entre CCPPRB et autorités ?
- modalités d'échange ? (cf. notamment le circuit des avis/autorisations)
- modalités d'information et systèmes d'information ? (cf. supra)
- accès à la base de données européenne des données cliniques ?
- autres...

Propositions pour améliorer les relations avec l'autorité de tutelle (DGS et DRASS)

Ex. si elle pouvait assurer:

appui juridique

diffusion de dossiers-type, de grilles d'analyse....

amélioration du financement

etc.

Les relations avec les "partenaires"

Commentaires sur les relations avec :

- Les patients, les associations
- Les promoteurs
- Les investigateurs
- Les autres CCPPRB
- La conférence nationale des CCPPRB

Qu'est-ce que le CCPPRB attend de la CNCP dans la configuration actuelle?

Commentaires sur les services rendus par la CNCP au CCPPRB

.Dans le contexte des nouvelles responsabilités et des nouvelles missions, qu'est que la CNCP pourrait apporter au CPP, quel pourrait être son rôle?

Ex.:

- Coordination et centre de ressources pour les CPP: Ex. documentation, appui juridique, liste d'experts, conseils
- Fonctionnement en réseau des CCPPRB
- Appui à la mise dans les CCPPRB de systèmes d'information performants et communs aux CCPPRB. Et lesquels ?
- Exploitation de données communes aux CCPPRB
- Bonnes Pratiques et diffusion d'outils
- Formation
- Evaluation
- Appel (procédure de recours)
- Autres

Question du statut des CPP et de la Conférence

1.4 Rapport de site CCPPRB de COCHIN

La visite s'est déroulée les 14 février et 7 avril 2005 dans les locaux du CCPPRB. La mission a rencontré la Présidente C.Guérin, accompagnée de Madame C.Zarade, personne qualifiée en matière juridique, Mme M-L Brunet Trésorière, et M. B. Asselain personne qualifiée en matière de recherche biomédicale.

Compte tenu du caractère très complet du questionnaire rempli par le CCPPRB, seuls les points essentiels de son organisation et de son fonctionnement du CCPPRB sont commentés ci-dessous.

1.4.1 Composition, fonctionnement, missions et activité

1.4.1.1 La composition et le fonctionnement

Comme la plupart des CCPPRB visités, le comité de Cochin souligne les difficultés de recrutement de certains membres comme les généralistes. Il constate par ailleurs que les membres nommés par la DRASSIF ne sont pas toujours bien informés sur la fonction qu'ils ont acceptée (durée du mandat, charge de travail). Il en résulte des problèmes d'absentéisme. La Drassif n'a pas non plus toujours procédé aux renouvellements en temps utile². En pratique le CCPPRB a l'habitude pour pouvoir respecter les contraintes de quorum de faire masse des membres titulaires et suppléants³. Le comité exprime à cet égard des inquiétudes sur le nombre de membres envisagés dans le projet de décret qui lui paraît totalement irréaliste.⁴

L'ancienneté de quelques membres présents depuis la création du comité est par ailleurs à souligner.

Le rythme de travail du comité est très soutenu: il se réunit tous les 15 jours environ, et chaque session donne lieu à l'examen de 5 nouveaux projets de RBM et d'une douzaine d'amendements. De plus, chaque protocole fait l'objet de 2 rapports, un rapport d'un membre scientifique du comité compétent dans le domaine de la recherche considérée⁵, et un rapport axé sur le formulaire d'information et de consentement, confié à un membre non scientifique. Même en intégrant les suppléants, cela revient à une charge annuelle d'environ 7 ou 8 protocoles en moyenne par membre outre la participation aux réunions proprement dites. **Au total, l'investissement de base requis des membres avoisinerait donc une dizaine d'heures par mois⁶.**

-Une particularité de Cochin tient à l'emploi d'un rapporteur extérieur au comité dédié aux amendements, rémunéré, qui permet d'alléger un peu la pression sur les membres du comité.

² Interrogée sur ce point, la DRASSIF indique qu'il n'a pas toujours été possible de renouveler les membres qui le souhaitaient du fait du faible nombre de candidatures pour l'ensemble des CCPPRB de la région Ile de France

³ Les difficultés concernent plus l'équilibre à respecter entre les catégories de membres que le seuil global minimal de 6 membres

⁴ 16 titulaires et 16 suppléants lors de la visite, effectif ramené à 15 et 15 dans la dernière version

⁵ s'il n'y a pas de membre compétent et/ou indépendant, le comité fait appel à un expert externe indépendant

⁶ dans sa réponse au questionnaire, la présidente indique toutefois que hormis les membres scientifiques, la plupart des membres limitent leur investissement à participer aux réunions du Comité

-L'implication personnelle de la Présidente dans le fonctionnement du comité est très importante, de l'ordre d'un tiers temps (12 heures hebdomadaires). Le détail des tâches qu'elle assume (point 12 du questionnaire) est cohérent avec cette estimation. Ce niveau d'implication est difficilement compatible avec son activité de pharmacien hospitalier plein temps. La présidente souhaiterait donc pouvoir bénéficier être mise à disposition du comité à temps partiel contre remboursement à l'hôpital, ce qui renforcerait l'indépendance du comité par rapport à l'hôpital.

Au total le niveau d'implication requis des membres du comité apparaît très exigeant s'agissant de fonctions bénévoles, assurées qui plus est en réponse à des sollicitations de l'administration.⁷ Si les membres hospitaliers du comité peuvent y trouver sans doute un intérêt personnel, du fait notamment des liens qu'ils peuvent tisser avec les équipes de recherche hospitalière et de la vision de la recherche médicale que cela leur procure⁸, il est clair que pour les autres membres, les contreparties de ce lourd investissement apparaissent moins évidentes.

1.4.1.2 *Les missions et l'activité*

Le CCPPRB examine environ 90 nouveaux protocoles par an⁹ (la tendance est à la baisse) et 200 amendements. Aucun projet n'a fait l'objet d'un avis défavorable en 2004 mais pratiquement tous ont suscité des demandes d'informations complémentaires et/ou de modifications substantielles (83 dossiers). Tous les projets sont examinés une première fois en session plénière dans le délai des cinq semaines. Ensuite, tout dépend de la célérité du promoteur à répondre aux demandes d'informations complémentaires et/ou de modifications. Pour les deux tiers des projets, l'avis final est donné dans le délai de 65 jours. Pour le tiers restant, le retard moyen était d'environ 38 jours¹⁰.

En 2004, le comité a estimé pour plus de 10 % des projets déposés (11 dossiers) qu'ils n'entraient pas dans le champ d'application de la loi Huriet.

Le comité évalue par ailleurs à 500 environ le nombre de notifications d'effets indésirables qui lui sont adressés.

L'activité de conseil du comité s'adresse autant aux investigateurs qu'aux promoteurs. Elle concerne surtout la nature des protocoles (RBM ou non), ce qui n'est pas anormal, mais parfois aussi la relecture de la note d'information et de consentement d'un dossier soumis à demande de financement (PHRC par exemple), tâche qui devrait a priori rester de la responsabilité du promoteur.

⁷ la comparaison peut difficilement être établie avec des fonctions bénévoles associatives qui procèdent généralement d'une démarche personnelle

⁸ La présidente estime que dans 70% des cas les rapporteurs connaissent les investigateurs

⁹ deux tiers avec BID et un tiers SBID

¹⁰ Le comité inclut dans le calcul de ses délais le temps de réponse du promoteur. S'il considérait que le temps de réponse du promoteur ne s'impute pas sur ses délais propres d'examen, la quasi-totalité des projets serait examinée dans le délai de 65 jours (à l'exception des dossiers « perdus de vue »)

Tableau 1 Evolution du nombre de RBM initiales et amendements examinés entre 2001 et 2004

Année	Nouvelles recherches biomédicales (RBM) examinées	Avis défavorables pour RBM initiales	Amendements examinés pour RBM en cours
2001	89	0	298
2002	109	0	262
2003	87	0	225
2004	88	0	213

Source : DGS et CCPPRB¹¹

La procédure d'évaluation de chaque nouveau protocole repose comme on l'a vu sur deux rapporteurs membres du comité. **Le comité estime que l'appel à l'expertise extérieure, parfois nécessaire, est source de difficultés à plusieurs égards :**

-il n'est pas toujours facile de trouver des experts indépendants et c'est d'ailleurs un facteur d'allongement des délais d'examen.

-de plus, les rapporteurs extérieurs ne comprennent pas toujours bien ce qui est attendu d'eux, rendent des rapports sommaires et ne se rendent pas toujours aux réunions du comité pour présenter leurs dossiers et répondre aux questions du comité.

Deux rapporteurs, on l'a vu, sont désignés par dossier. Il existe des modèles de rapport -type pour le rapport scientifique et pour le rapport consentement. Comme le note la Présidente, il s'agit plus d'un plan type des critères d'évaluation prévus par les textes que d'un véritable outil d'évaluation. Les rapports examinés par la mission sont d'ailleurs apparus très succincts, et faiblement éclairants sur les points critiques des projets en matière de protection des personnes¹². Les rapports scientifiques examinés restaient axés sur l'exposé du projet et son intérêt scientifique, et les rapports consentement sur la lisibilité des notes d'information et de consentement. La rédaction du rapport consentement prend de ¾ d'heure à 1 heure au rapporteur, celle du rapport scientifique de 2 à 3 heures. Si le débat collectif peut sans doute permettre d'enrichir et compléter l'évaluation des projets¹³, l'impression d'ensemble est que la perspective du comité n'est pas au total si différente de celle des instances d'évaluation mises en place par les promoteurs¹⁴.

Il n'est pas établi de compte-rendu des discussions du CPP sur les projets.

Interrogé sur l'opportunité de replacer au cœur de l'évaluation l'acceptabilité des risques et contrainte pour les personnes au regard des bénéfices attendus, et l'information claire et complète de ces personnes sur les risques, contraintes et bénéfices, le comité souligne que les protocoles rendent parfois très malaisée cette appréciation, en particulier lorsque tous les effets indésirables potentiels d'un produit sont mentionnés sans hiérarchisation ni mention de leur fréquence effective. La mission a constaté qu'il n'existait pas en effet de doctrine claire du Ministère sur ce point, sur laquelle les comités pourraient s'appuyer pour exiger des modifications du protocole.

¹¹ Notamment lorsque les experts potentiels sont tous impliqués dans le projet comme investigateurs

¹² Le comité de Cochin comme d'ailleurs l'ensemble des comités rencontrés ne met en œuvre aucune grille particulière d'évaluation pour les projets incluant des catégories de personnes particulièrement protégées.

¹³ Le comité en est convaincu et souligne que les avis sont rédigés à l'issue de la réunion collective par souci de restituer fidèlement la teneur des débats.

¹⁴ Comités d'experts Inserm, comités d'experts des directions de recherche clinique, etc

Une autre question soulevée concerne la possibilité pour un comité d'émettre un avis défavorable sur les projets de recherche à visée promotionnelle ou bien encore sur les projets dits « me too »¹⁵. Les textes semblent ouvrir cette possibilité en mentionnant la pertinence scientifique de l'essai comme critère d'évaluation. Le comité de Cochin estime difficile de donner un avis défavorable sur la seule base de l'absence d'intérêt thérapeutique ou de santé publique avéré; il estime que c'est plutôt la balance bénéfices/ risques qui doit guider l'analyse, ce qui signifie qu'une recherche de ce type ne pourra bénéficier d'un avis favorable qu'en l'absence de risque pour la santé des personnes qui s'y prêtent. Il estime également difficile sans y être totalement opposé qu'en cas d'avis favorable, l'avis du comité mentionne tout du moins le faible intérêt de la recherche considérée.

Un autre problème signalé par le comité concerne l'articulation des interventions comité/ AFSSAPS. L'exemple d'un protocole de recherche sur un vaccin est cité, pour lequel le CPP avait délivré un avis favorable mais ensuite l'AFSSAPS a demandé une modification de la note d'information¹⁶ mais le CCPPRB n'a pas été reconsulté, alors qu'il devrait se prononcer sur la version du document qui sera remise aux personnes.

Plus généralement, les échanges avec le comité mettent en évidence la **faiblesse de l'appui ministériel**: faute de cadre doctrinal ou tout simplement d'interlocuteurs vers lesquels se tourner, le CCPPRB de COCHIN a dû se débrouiller seul: il a donc forgé sa propre doctrine en matière de champ d'application de la loi Huriet, départ entre les recherches BID/ SBID etc. Le comité pointe également les difficultés à trouver des interlocuteurs auprès des autorités compétentes, AFSSAPS et DGS, la situation s'étant récemment améliorée à l'AFSSAPS avec la mise en place de la phase pilote. ***Ce constat est à rapprocher du précédent, aucun document ministériel n'étant venu éclairer les modalités d'appréhension des critères d'évaluation prévus par la loi¹⁷, leur pondération respective, ni préciser les spécificités des évaluations à conduire par les CCPPRB au regard précisément de celles menées par d'autres instances.***

1.4.1.3 L'impact des nouvelles dispositions législatives

Le CCPPRB de Cochin ne pense pas que les nouvelles dispositions législatives vont beaucoup alourdir sa charge d'activité :

- l'élargissement du champ (nouvelles collections, évaluation des soins courants : + 10% ?) devrait être équilibré par la baisse tendancielle du nombre de nouveaux projets (-10%) ;
- le changement de statut des avis du comité ne modifiera pas sa méthode d'analyse des dossiers ;

¹⁵ essais sur de nouveaux médicaments sans intérêt réel sur le plan thérapeutique et d'un point de vue de santé publique, dans la mesure où il existe déjà des produits efficaces sur le marché pour traiter le type de problème de santé considéré

¹⁶ pour préciser que les personnes se prêtant à la recherche ne devaient pas être en contact avec des personnes immunodéprimées

¹⁷ Le comité a toutefois indiqué avoir eu jusqu'en 2002 un interlocuteur au Ministère répondant aux sollicitations téléphoniques ponctuelles qui lui étaient adressées

En revanche, l'évaluation des effets indésirables indépendamment de l'AFSSAPS conduirait certainement à alourdir considérablement la tâche du comité. S'il était décidé qu'il appartient au comité de se prononcer indépendamment de l'analyse de l'AFSSAPS sur l'opportunité de solliciter à nouveau le consentement des personnes, la charge de travail du comité augmenterait alors très sensiblement (en 1^{ère} approximation de 30 à 40 %), perspective qui paraît difficilement conciliable avec le maintien de comités à vocation bénévole.

Hormis ce dernier aspect, il est permis de penser que le comité sous-estime l'impact des nouvelles dispositions sur ses méthodes de travail, qui devront être beaucoup plus rigoureuses sur le plan de la formalisation et de la traçabilité des avis.

1.4.2 Les moyens du comité

Les moyens actuels de fonctionnement du comité sont globalement modestes :

une secrétaire temps plein sans qualification particulière, et un médecin vacataire chargé des rapports sur les amendements pour les moyens en personnel;

des outils informatiques basiques (excel, word) ; Le comité ne dispose pas d'outils de gestion/ suivi des projets de recherche (édition de documents type, gestion des relances) ni de base de données relatives aux caractéristiques des projets évalués. Il n'a pas non plus accès à des bases extérieures de données sur les recherches biomédicales.

L'examen des comptes du comité montre toutefois qu'en 2003, son coût de gestion par protocole était supérieur à la moyenne nationale¹⁸, essentiellement en raison des frais de rémunération des rapporteurs¹⁹ (taux de rémunération de 80 euros pour le rapport scientifique et de 25 euros pour le rapport consentement) ainsi que des frais de déplacement, mission et réception des membres.

A noter que le comité est hébergé gratuitement dans les locaux de Cochin (70 M2 en entresol dans le 6^{ème} arrondissement) ; la suppression de cette facilité aboutirait en 1^{ère} approximation à majorer d'au minimum 10 % les charges du comité.

Tableau 2. Evolution des budgets et des charges

Année	2002	2003	2004	2005
Subvention ²⁰	166 091	42 009	0	0
Comptes de charges	111 268	99930	116 253	

Source : comité.

L'évolution apparemment erratique de la subvention ministérielle résulte la mise en place des nouvelles modalités de calcul par la DGS, ajustant le niveau de la subvention en fonction du niveau du fonds de roulement²¹. Dans le cas du comité de Cochin qui disposait d'importantes réserves (plus de 300 000€ à la mi-2003), cela s'est traduit par la diminution puis l'arrêt complet de la subvention.

¹⁸ mesuré par le ratio Total des charges constatées 2003/ nombre de nouveaux protocoles 2003

¹⁹ 15% du total des charges

²⁰ Le calcul de la subvention par la DGS tient compte des charges prévisionnelles des comités mais aussi du niveau de leurs réserves, l'objectif étant que chaque comité dispose d'un fonds de roulement équivalent à six mois de charges de fonctionnement depuis 2003 (un an en 2002).

²¹ L'objectif étant de laisser aux comités un fonds de roulement équivalent à six mois de charges

Pour faire face à ses charges futures, le comité estime nécessaire de disposer d'un secrétariat qualifié et d'un temps ARC ou équivalent (50 à 80 %) pour assister le président. Il précise que sa charge de travail effective dépendra en partie de l'appui qui pourra être fourni aux comités par le Ministère (interprétation des textes, cadrage juridique), de la qualité de l'articulation avec les autorités compétentes (Afssaps) et de l'appui que pourrait fournir la tête de réseau.

Relations avec les partenaires, commentaires sur le dispositif global d'évaluation des recherches biomédicales

1.4.3 Propositions relatives au dispositif d'encadrement

Le CPP Cochin estime que les amendements substantiels devraient donner lieu à paiement d'un droit fixe, et à la production d'une nouvelle attestation d'assurance.

Outre la fonction d'aide à l'interprétation des textes mentionnée plus haut, le comité est demandeur d'un service de veille réglementaire (information sur les textes susceptibles d'avoir un impact sur les RBM et la loi Huriet).

Il serait preneur d'un document type pour le volet « droit des personnes participant à une recherche biomédicale » de la note d'information et de consentement.

Pour améliorer la qualité des avis, il préconise :

- De pouvoir accéder à un répertoire d'experts compétents pour certains domaines pointus de recherche. ;
- De construire à partir de la réflexion des comités et avec l'aide de la HAS et le CNCP des grilles d'analyse des protocoles plus approfondis et des référentiels.
- De développer les actions de formation des membres, ce qui permettrait aussi de favoriser les échanges de pratique entre CPP (rôle à confier à la CNCP)

1.5 Rapport de site CCPPRB d'AMIENS

1.5.1 Composition et fonctionnement

Le comité d'Amiens est constitué depuis 1991²², il est régulièrement renouvelé depuis cette date. Le dernier renouvellement remonte à mi 2004. Un comité d'éthique constitué par le CHU à la suite de l'affaire Milhaud²³ avait précédé la création du comité et s'est ensuite dissous. Le CHU a créé il y a deux ans un Espace éthique, distinct du CCPPRB, à l'image des autres espaces qui se créent en France²⁴. Le comité n'est pas constitué en association.

Le fonctionnement du comité et les modalités d'instruction et de déroulement des séances sont formalisées dans un règlement intérieur.

Les membres se réunissent les deuxièmes jeudis du mois de 18 à 20-21 heures. Le comité se réunit 11 fois par an. 18 des 21 membres actuels sont considérés comme venant régulièrement. Tous les membres titulaires et suppléants sont convoqués indifféremment. Il n'existe pas de problème de quorum compte tenu de cette disposition particulière.

IL n'existe pas de problème majeur de recrutement. Les membres sont défrayés de leur déplacement mais ne touchent aujourd'hui aucune autre indemnité. Le CHU offre une collation le soir de réunion mensuelle.

1.5.2 Activité

Le CCPPRB examine entre 20 et 30 nouveaux protocoles et autant d'amendements par an. Les trois quarts émanent de promoteurs institutionnels (le CHU d'Amiens et équipes de recherche), un quart de promoteurs industriels.

Tableau 3 Evolution du nombre de RBM initiales et amendements examinés entre 2001 et 2004 par le CCPPRB d'Amiens

Année	Nouvelles recherches biomédicales (RBM) examinées	Avis défavorables pour RBM initiales	Amendements examinés pour RBM en cours	Avis défavorables pour amendements
2001	24	6	80	0
2002	37	5	45	0
2003	23	0	35	0
2004	23	0	24	0

Source : DGS et CCPPRB

²² Arrêté préfectoral du 31 août 1991 portant agrément du CCPPRB d'Amiens

²³ Ce réanimateur du CHU avait défrayé la chronique nationale au début des années 1980 en pratiquant des recherches sur des patients en état de mort cérébrale.

²⁴ A noter que DRC, CCPPRB et Espace éthique sont tous localisés dans le même pavillon au CHU et partagent des salles de réunion communes.

Le CCPPRB estime qu'il est possible que des protocoles de recherche relevant de la loi Huriet soient conduits sans qu'il soit saisi, mais que par définition il ne peut pas les dénombrer précisément. Il pense toutefois que ce phénomène doit être rare, car les équipes ne peuvent pas publier dans des revues avec comité de lecture aujourd'hui.

Deux rapporteurs, parfois trois sont désignés par dossier parmi les membres du comité. Ils sont choisis en principe au sein du premier collègue et d'un autre collègue «non scientifique». Tous les rapporteurs disposent d'une même grille d'analyse établie par le CCPPRB qu'ils préremplissent et complètent au cours de la séance du comité²⁵. Compte tenu du faible nombre de dossiers de nouvelles recherches, le comité fait présenter systématiquement les dossiers par les investigateurs principaux en 15 à 20 minutes, puis se livre à un « jeu de question réponses » à partir du questionnement des rapporteurs, puis des membres du comité.

La mission relève que 3 des membres du collège des médecins et personnes qualifiées en matière de recherche biomédicale du CCPPRB, dont son président, sont également membres de la sous-commission de l'évaluation de la DRC. Ils ont donc déjà expertisé dans cette instance les protocoles de recherche soumis ensuite au CCPPRB et contribué, en tant qu'assistant du promoteur CHU, à leur construction.

Le président reconnaît qu'il y a bien là un problème en théorie, mais que le CCPPRB ne s'est jamais interdit en pratique de rediscuter au fond l'ensemble du protocole en cas de besoin, même si son attention porte plus particulièrement sur la protection des personnes. Le président a souhaité préciser sur cette question : « Le conflit d'intérêt pouvant exister entre membres de la Commission d'Evaluation et le CCPPRB s'explique par le nombre très limité de personnes qualifiées en Recherche Biomédicale qui aient à la fois la compétence et la volonté de participer aux travaux des deux commissions. Ceci est certes a priori regrettable mais je peux dire, au moins en ce qui me concerne, qu'il n'y a pas d'influence d'une fonction sur l'autre. Le rôle d'évaluateur ne correspond pas à une fonction de promoteur au niveau individuel, le promoteur institutionnel étant bien entendu le CHU en tant que tel, les projets étant présentés par des investigateurs et la décision de promotion n'appartient pas à la Commission d'Evaluation mais à la DRC et à la DG du CHU au vu de l'évaluation. Ensuite, les membres du CCPPRB réexaminent complètement les dossiers promus par le CHU au même titre que les autres dossiers hors CHU (et sans appréciation plus favorable). En ce qui me concerne (Président) je vais demander à ne pas être reconduit dans mes fonctions au sein de la Commission d'Evaluation même si j'estime n'avoir pas failli jusque là à mes responsabilités et ne m'être jamais comporté comme un promoteur défendant un dossier auprès du CCPPRB. . bien au contraire (ceci au cours des quelques mois où j'ai été choisi, sans l'avoir sollicité, comme président du CCPPRB de Picardie) »²⁶

Les principales remarques formulées portent sur les consentements (notice d'information et lettre de consentement éclairé). Compte tenu de l'instruction scientifique préalable des dossiers portés par le CHU, le comité considère en effet que sa principale faiblesse technique est juridique aujourd'hui et son principal apport, éthique même s'il ré-interroge la pertinence et la qualité méthodologique comme en témoigne sa grille d'analyse.

²⁵ Il existe rarement un rapport spécifique établi par le rapporteur avant la séance. La secrétaire relève en fait les grilles d'analyse à la fin de chaque comité.

²⁶ Argumentaire en réponse du président du CCPPRB en date du 22 juin 2005.

La mission relève que l'article 8 du règlement intérieur organise l'appui méthodologique des investigateurs par des membres du comité sur les questions d'éthique: « *les membres du comité acceptent, en dehors des séances du comité, d'aider certains investigateurs à réfléchir sur le contenu de leur dossier. Cependant, ces investigateurs ne peuvent, en aucun cas, prétexter de ce moment de réflexion éthique sur leur dossier de recherche, pour donner un caractère valide à leur projet, ce qui irait à l'encontre de la loi* »

La mission a pu observer sur un des dossiers étudiés, qu'un membre du comité avait été désigné en séance pour porter appui à un investigateur, puis avait été désigné comme rapporteur de ce dossier à la séance suivante²⁷. De même sur la question des notices, la mission a observé dans un autre dossier que le comité avait proposé en séance la reformulation complète de plusieurs paragraphes jugés insatisfaisants. Le président du CCPPRB précise que « La proposition de reformulation de la lettre d'information ou du formulaire de consentement a pour but, dans la grande majorité des cas, de rendre compréhensible par les patients ces documents. L'objectif n'est pas de réécrire les dossiers des investigateurs à leur place mais de donner des pistes pour une meilleure présentation des informations. Ceci va dans le sens de la protection des personnes qui est l'une des missions protectrices du comité »²⁸

Le CCPPRB assure donc principalement une fonction d'expert sur la partie information et protection des personnes, soit en amont soit en aval du passage en comité.

Le comité établit des PV de séance. Les dossiers sont le plus souvent rendus avec des réserves concernant le consentement qui sont levées à la séance suivante au vu des modifications apportées par l'investigateur principal. Les dossiers passent donc en général deux fois avant de recevoir un avis favorable. Un délai moyen de six semaines s'écoule donc entre le dépôt initial et l'avis rendu. Les rapporteurs ont en moyenne quinze jours pour remplir leur grille d'analyse.

Le comité reçoit une vingtaine de signalements d'évènements indésirables graves par an, principalement des promoteurs industriels, très peu des institutionnels. La question de la sous déclaration actuelle des EIG par ces promoteurs n'est pas soulevée. Les EIG reçus sont analysés par le président, pharmacologue de formation²⁹. Aucun n'a donné lieu à demande de rétro-information des personnes de la part du comité à ce jour.

Le CCPPRB n'a pas mis en place de système d'information spécifique pour suivre son activité. Les recherches et amendements sont enregistrés et suivis sur des fichiers traitement de texte. Elle semble méconnaître et à tout le moins peu utiliser, les ressources proposées sur Internet par d'autres CCPPRB ou par la CNCP.

1.5.3 Moyens de fonctionnement

Le comité dispose de locaux propres (bureau de la secrétaire) et de salles de réunion partagées avec la DRC et l'espace éthique qui sont situés au même étage du pavillon hospitalier qui les héberge. Ceux-ci satisfont globalement bien aux besoins.

²⁷ Dossier 04 H 23

²⁸ Argumentaire en réponse du président du CCPPRB en date du 22 juin 2005.

²⁹ Le président du CCPPRB est également vice président de la commission nationale de pharmacovigilance de l'Affsaps.

Le président estime consacrer 2 à 3 demi-journées par mois au fonctionnement du CCPRPB et le trésorier ½ journée par mois. Les rapporteurs consacrent entre une et deux heures par dossier soumis en moyenne.

Le comité a engagé une secrétaire à mi-temps en 1993. Elle est passée à temps plein depuis 2001. Il n'y a pas d'autre personnel salarié.

Les relations du comité avec le CHU sont organisées par une convention du premier mars 1993 et son avenant n°1 signée entre le CHU et la DRASS. Elle installe le siège du comité au CHU. Ce dernier met à disposition les locaux, matériels et secrétariat, nécessaires à son fonctionnement en contrepartie du remboursement du salaire de la secrétaire et des frais de téléphone et d'affranchissement. Le CHU prend donc en charge les loyers et l'entretien des locaux, l'électricité, le chauffage, et la collation des membres et liaison Internet notamment.

Les principales dépenses du comité sont constituées par ces remboursements au CHU et par le défraiement des frais de déplacement des membres lorsqu'ils siègent mensuellement.

Le comité dispose d'un budget en forte augmentation ces dernières années. Près de 200% entre 2000 et 2004.

Tableau 4. Evolution de la subvention DRASS entre 2000 et 2004

Année	2000	2001	2002	2003	2004	Evolution 2000 - 2004
Subvention	22 867 €	26 679 €	31 776 €	47 615 €	68 196 €	
Evolution en % N-(N-1)/(N-1)		17%	19%	50%	43%	198%

Source : DGS et comité. Traitement : mission.

Les comptes de gestion sont équilibrés, après une période difficile 2001-2002 liée au passage à plein temps de la secrétaire, non gagée financièrement. Cette transformation a été appuyée par la DRASS qui a été saisie à cette période par le comité.

La situation a été assainie car la DGS, a accompagné en augmentant fortement la subvention à deux reprises de 31 777 € en 2002 à 68 196 € en 2004, soit 115% d'augmentation.

La mission s'interroge sur la nécessité d'un passage à temps plein de la secrétaire compte tenu du faible volume de dossiers traités par ce comité. Ceci porte le coût du nouveau dossier traité à près de 3 000 € en 2004.

A noter que les saisines du CHU sont traitées en CCPRPB même si elles ne sont pas accompagnées d'une quittance attestant le règlement des droits, par la DRASS.

Evolution à venir dans le cadre de nouvelle loi

Le comité pense pouvoir faire face à une augmentation d'activité si elle devait survenir, car il a conscience de disposer de réserve. Il ne semble pas particulièrement inquiet de l'impact des nouvelles dispositions réglementaires sur son fonctionnement. En fait, celles-ci semblent avoir été peu débattues en interne.

Le CCPRPB est membre du réseau de la CNCP et certains de ses membres participent à la journée annuelle qu'elle organise. Les principaux besoins à venir portent sur :

- La mise à disposition de supports de formation afin que le comité puisse faire face à l'ensemble des questions pratiques auxquelles seront confrontés les investigateurs
- L'appui juridique

1.5.4 Synthèse

Le CCPPRB d'Amiens traite un petit volume de nouveaux dossiers chaque année (20 à 25), principalement issus de promoteurs institutionnels, au premier rang desquels vient le CHU d'Amiens. Le CCPPRB fonctionne régulièrement en s'appuyant sur le bénévolat de ses membres. Il n'a pas de problème majeur de présence ni de recrutement. Les délais de traitement sont de 6 semaines en moyenne.

Les relations avec le CHU sont étroites.

- Financièrement : Il est hébergé par le CHU et une part importante de ses coûts est prise en charge par le CHU.
- Physiquement Il est basé dans le même espace que la DRC et l'espace éthique.
- Fonctionnellement.

Trois des membres du collège scientifique, dont le président, sont également membres de la sous-commission d'évaluation œuvrant sur saisine de la DRC pour auditer les projets de recherche des investigateurs du CHU. Ils sont donc amenés à voir deux fois ces mêmes projets au titre de la DRC et au titre du CCPPRB.

L'article 8 du règlement intérieur du comité précise que les membres du comité peuvent accepter, en dehors des séances du comité, d'aider certains investigateurs à réfléchir sur le contenu de leur dossier.

Ce dernier constat n'est pas satisfaisant³⁰ et pourrait conduire le préfet à remettre en cause l'agrément du comité si la situation n'évolue pas.

L'examen des dossiers confirme les déclarations de la DRC et du bureau du CCPPRB : les principales remarques du CCPPRB portent sur la partie consentement des protocoles.

Sur le plan administratif, les comptes de gestion sont équilibrés, après une période difficile 2001-2002 liée au passage à plein temps de la secrétaire, non gagée financièrement. La situation a été assainie car la DGS, a accompagné en augmentant fortement la subvention à deux reprises de 31 777 € en 2002 à 68 196 € en 2004, soit 115% d'augmentation. La mission s'interroge sur la nécessité d'une telle décision compte tenu du faible volume de dossiers traités par ce comité qui porte le coût du nouveau dossier traité à près de 3 000 € en 2004.

Malgré cette aisance financière, il existe des « coûts cachés » car la convention de fonctionnement de 1993 avec le CHU ne prévoit que le remboursement des frais de personnel (secrétaire mise à disposition), de téléphone et d'affranchissement. Le CHU prend donc en charge les locaux, électricité, chauffage et liaison Internet notamment.

³⁰ Art L 1123-3 dernier alinéa : « Ne peuvent valablement participer à une délibération les personnes qui ne sont pas indépendantes du promoteur et de l'investigateur de la recherche examinée »

1.6 Rapport de site CCPPRB de STRASBOURG

1.6.1 Composition et fonctionnement

Le comité de Strasbourg est constitué depuis 1991³¹, il est régulièrement renouvelé depuis cette date³². Le comité n'est pas constitué en association. Son siège, fixé à la DRASS dans ses statuts, est localisé par convention au sein des hôpitaux universitaires de Strasbourg (HUS).

Les HUS assurent la mise à disposition des locaux et leur entretien au comité (secrétariat, salle d'archivage, salle de réunion). Le comité utilise également les ressources du réseau informatique des HUS. Enfin le centre met à disposition deux secrétaires dont le salaire est remboursé par le comité. Les matériels et fournitures sont acquis par le comité sur son budget propre.

Le fonctionnement du comité et les modalités d'instruction et de déroulement des séances sont formalisées dans un règlement intérieur.

Les membres se réunissent un mardi par mois de 16h 30 à 21h-30 (parfois 23 heures). Le comité se réunit environ 11 fois par an. Les 24 membres théoriques sont actuellement tous nommés. Tous les membres ayant démissionnés ont été remplacés par la DRASS.

Tous les membres titulaires et suppléants sont convoqués indifféremment et participent aux débats. La question du quorum est prise en compte lors des votes : seul le titulaire vote si les deux membres sont présents. L'assiduité des membres titulaires et suppléants est bonne : en 2004, il y a eu au minimum 17 membres sur 24 sur 10 des 11 séances et le taux d'assiduité est de 75%³³.

Le comité ne fait pas appel ou exceptionnellement à des experts extérieurs et tous les dossiers sont rapportés par ses membres.

Deux des membres habitant hors de la communauté urbaine de Strasbourg sont défrayés de leur déplacement³⁴. Les rapporteurs perçoivent aujourd'hui une indemnité lorsqu'ils rapportent un projet de nouvelle recherche biomédicale (NRBM) : 38,5€/NRBM. Deux à trois rapporteurs interviennent pour une même NRBM, ce qui porte le coût externe d'une instruction à 115,5€ maximum. Chaque membre titulaire ou suppléant est amené à rapporter : le nombre de dossiers traités en 2004 varie de 0 à 18, avec une moyenne de 12 dossiers et environ 450€ par membre³⁵.

³¹ Arrêté préfectoral du 21 octobre 1991 portant agrément du CCPPRB de d'Alsace n°1 Strasbourg

³² Le dernier renouvellement date de février 2004.

³³ Rapport du nombre de présences effectives sur l'ensemble des séances de l'année sur le nombre de présence théorique. Ce taux 2004 exclut 1 des 24 sièges : son membre était démissionnaire et le remplaçant n'a siégé qu'en cours d'année.

³⁴ 0,25€/km pour véhicules de 10 et 16 CV.

³⁵ Ce ratio 2004 exclut 1 des 24 sièges : son membre était démissionnaire et le remplaçant n'a siégé qu'en cours d'année.

1.6.2 Activité

Le CCPPRB examine environ 100 nouveaux protocoles et 150 d'amendements par an ces dernières années.

Tableau 5. Evolution du nombre de RBM initiales et amendements examinés entre 2001 et 2004 par le CCPPRB Alsace n°1 Strasbourg.

Année	Nouvelles recherches biomédicales examinées	Avis défavorables pour RBM initiales	Amendements examinés pour RBM en cours	Avis défavorables pour amendements
2001	106	4	95	0
2002	132	3	107	1
2003	100	6	119	5
2004	91	0	159	Nd*

Source : DGS et CCPPRB ; * nd : non documenté.

L'activité a doublé depuis la fermeture du CCPPRB Alsace n°2 en 1995³⁶, le CCPPRB de Strasbourg ayant alors repris la presque totalité de cette activité. Le CCPPRB de Strasbourg a aujourd'hui la plus grosse activité des CCPPRB après celui de La Pitié et devant celui de Cochin.

Le comité estime qu'une partie de l'augmentation des amendements est lié à des protocoles trop vite rédigés.

Le CCPPRB estime qu'il n'est pas impossible que des protocoles de recherche relevant de la loi Huriet soient conduits sans qu'il soit saisi, il déclare plutôt être confronté à un phénomène inverse de consultations « par excès » : études épidémiologiques, études rétrospectives...

On a vu que trois rapporteurs sont désignés par dossier parmi l'ensemble des membres du comité. Deux sont choisis principalement au sein de l'un des quatre premiers collèges scientifiques et le dernier parmi les membres non scientifiques de la « société civile ». Tous les rapporteurs disposent d'une même grille d'analyse. Un rapport spécifique rédigé est établi par chaque rapporteur avant chaque séance. Il n'y a pas de format de rapport type. Les rapporteurs ont environ 8 à 15 jours. Les trois rapports sont lus en séance.

Par contre tous les amendements sont instruits et rapportés par le président du comité, à l'exception des amendements substantiels qui sont retournés vers les rapporteurs initiaux.

Les remarques formulées dans les avis portent principalement sur les consentements (notice d'information et lettre de consentement éclairé).

Le comité établit un PV à chaque séance. Les dossiers sont parfois rendus avec des réserves concernant le consentement qui sont levées à la séance suivante au vu des modifications apportées par l'investigateur principal. Un tiers des dossiers passent au moins deux fois avant de recevoir un avis favorable. Un délai moyen de quatre à cinq semaines s'écoule donc entre le dépôt initial et l'avis rendu dans ce cas³⁷.

³⁶ Retrait d'agrément du 5 octobre 1995 JO du 18-10-1995

³⁷ La mission relève que le comité décompte son délai de traitement entre la date de réception et la date de la dernière séance ayant permis de statuer.

Le comité reçoit entre 200 et 250 signalements d'EIG par semaine. La question de la sous déclaration possible des EIG n'est pas soulevée. Les EIG sont enregistrés et soumis au président puis classés. Parfois, selon leur importance, ils sont transmis aux rapporteurs. Le comité relève que les promoteurs de phase 1 et 2 ont le plus souvent déjà informé les patients lorsqu'ils déclarent un EIG. Conscient des faiblesses actuelles du traitement des EIG, le comité considère qu'une gestion renforcée de ce sujet impliquerait un renfort conséquent.

Le CCPPRB n'a pas mis en place de système d'information spécifique pour suivre son activité. Le suivi des recherches biomédicales, indemnités et des présences, sont enregistrés et suivis sur EXCEL et WORD.

1.6.3 Moyens de fonctionnement

Le comité dispose de locaux spécifiques loués aux HUS d'une surface totale de 95 m²³⁸. Ceux-ci satisfont globalement bien aux besoins.

Le président estime consacrer environ 32 heures/mois au fonctionnement du CCPPRB, temps pris principalement sur son temps personnel³⁹. Il déclare être actuellement au maximum de la charge supportable et n'envisage pas pour cette raison de doubler le nombre de séance du comité (passage à 2/mois) quand bien même le nombre de dossiers traités sur Strasbourg est élevé. La trésorière estime sa charge de travail à une demi-journée par mois pour sa fonction propre.

Les rapporteurs, tous choisis parmi les membres, consacrent environ quatre heures par dossier soumis en moyenne.

Le comité a engagé une secrétaire médicale à plein-temps et un adjoint administratif à 80%. La secrétaire médicale travaille depuis la création du CCPPRB. Elle examine la recevabilité, le conseil juridique et fait une pré-lecture des demandes. Sa connaissance approfondie des procédures décharge le Président.

Les relations du comité avec les hôpitaux universitaires de Strasbourg (HUS) sont organisées par convention. Les HUS met à disposition les locaux, matériels et secrétariat, nécessaires au fonctionnement du comité en contrepartie du remboursement du salaire de la secrétaire et des frais de d'amortissement du matériel. Le comité bénéficie d'un accès au réseau informatique des HUS.

Les principales dépenses du comité sont constituées par ces remboursements aux HUS, et par les indemnités des rapporteurs.

Le comité dispose d'un budget ayant beaucoup varié ces dernières années en relation avec le rebasage des fonds de roulements mis en place par la DGS depuis 2001⁴⁰.

³⁸ Une grande pièce de type « plateau paysagé » et un local de secrétariat /archivage récent + local d'archivage des 6 premières années du comité. Le comité estime qu'il serait souhaitable de pouvoir disposer d'un ou deux bureaux supplémentaires pour le président et les secrétaires et vice-président

³⁹ Il consacre actuellement le week-end précédent la séance à la lecture des nouveaux dossiers.

⁴⁰ Circulaire DGS/SD1 n° 2001-431 du 5 septembre 2001

Tableau 6. Evolution de la subvention DRASS entre 2000 et 2004

Année	2001	2002*	2003	2004	Evolution 2001 – 2004
Subvention	83 847 €	37 298 €	97 060 €	142 251 €	
Evolution en % N-(N-1)/(N-1)		-56%	160%	47%	70%

Source : DGS et comité. Traitement : mission. * régularisation erreur de charges 2000

1.6.4 Evolution à venir dans le cadre de nouvelle loi

Le comité pense être déjà au maximum d'activité supportable. Il ne pense pas pouvoir faire face à une augmentation d'activité qui impliquerait de doubler le rythme des séances (deux séances mensuelles).

Il ne semble pas inquiet de l'impact des nouvelles dispositions réglementaires sur son fonctionnement à l'exception de la charge de traitement à venir des EIG.

Le CCPPRB est membre du réseau de la CNCP et certains de ses membres participent à la journée annuelle qu'elle organise.

1.6.5 Synthèse

Le CCPPRB d'Alsace n°1 Strasbourg traite dossiers chaque année, le plus gros volume de nouveaux des CCPPRB après le CCPPRB de la Pitié (100) tout en ne fonctionnant qu'avec une réunion mensuelle. Cette situation résulte de la reprise de l'activité du second CCPPRB d'Alsace fermé depuis 1995. La réouverture d'un CCPPRB se pose depuis deux ans car de l'avis des acteurs la situation est « en limite de charge » et ne saurait absorber un surplus d'activité.

Le CCPPRB fonctionne régulièrement en s'appuyant sur le bénévolat de ses membres. Il n'a pas des problèmes majeurs de présence ni de recrutement. Tous les membres sont effectivement actifs aujourd'hui sur les 24 membres théoriques du comité. L'instruction se fait à flux tendus, avec une séance tous les mois, mobilisant beaucoup les membres. Chaque dossier mobilise trois rapporteurs distincts. Les délais de traitement sont courts - de 4 à 5 semaines en moyenne – malgré cette charge élevée.

L'examen des dossiers confirme les déclarations du bureau du CCPPRB : les principales remarques du CCPPRB portent sur la partie consentement des protocoles.

Sur le plan administratif, les comptes de gestion sont équilibrés. Avec un budget de 142 000 € en 2004, le coût de traitement du nouveau dossier est aujourd'hui assez élevé : autour de 1 420 € au total.

1.7 Rapport de site CCPPRB de LA PITIE SALEPTRIERE

La visite s'est déroulée le 13 avril dans les locaux de l'hôpital de la Pitié. La mission a rencontré le Président T.Hergueta, le vice-président P.Lechat, le trésorier JL Golmard, l'assistant-évaluateur scientifique et le secrétaire.

1.7.1 Composition et fonctionnement

Le comité de la Pitié est constitué depuis 1991, il est régulièrement renouvelé depuis cette date. Le dernier renouvellement remonte à décembre 2004. Le comité n'est pas constitué en association mais possède des statuts rédigés en 1991 succincts (5 pages) qui précisent le rôle du président, de l'assemblée générale et du bureau, les ressources du comité et les règles d'examen des projets. Le règlement intérieur, très succinct, stipule que chaque dossier sera examiné par 2 rapporteurs, l'un membre du comité, l'autre "hors comité", choisi pour sa connaissance particulière du sujet de recherche.

Les membres se réunissent tous les 15 jours, le mercredi de 17h à environ 21h et examinent en moyenne 6 projets de recherche. 9 des 19 membres actuels sont considérés comme venant régulièrement. Il convient de rappeler que tout CCPPRB devrait compter 24 membres (12 titulaires et 12 suppléants - A.R 1123-1 du CSP- nommés par le préfet de région). Tous les membres titulaires et suppléants sont convoqués indifféremment. Il n'existe pas de problème de quorum compte tenu de cette disposition (commune à la plupart des CCPPRB rencontrés). Une des particularités de ce comité est que près de la moitié des membres sont issus du groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière. Une autre spécificité historique est la forte implication du service de pharmacologie clinique, lors de sa création, par le chef de service d'alors et encore maintenant : le président actuel a fait partie de ce service et le vice-président en est le chef de service actuel. Le vice-président actuel est aussi expert à l'AFSSAPS.

Il n'existe pas de problèmes de recrutement pour les membres des catégories médicales. Pour les autres catégories, les choses sont plus difficiles. Lors des précédents renouvellements, le comité a participé activement à la recherche de nouveaux candidats motivés. Sauf lorsqu'ils sont rapporteurs (150 € bruts par rapport), les membres ne touchent aujourd'hui aucune indemnité. Le comité prend en charge une collation le soir des réunions.

1.7.2 Activité

Le CCPPRB estime que des recherches biomédicales (RBM selon définition loi Huriet) sont réalisées dans la région sans que le CCPPRB soit consulté. Mais cela est difficile à quantifier. A priori, cela ne concerne pas les études portant sur les médicaments. En revanche, les études bio-comportementales doivent souvent échapper à la procédure Huriet.

Inversement, le CCPPRB s'estime saisi sur des recherches qui ne relèvent pas de la loi Huriet "parfois, notamment pour payer les investigateurs d'enquête de phase IV ou à cause du zèle de départements réglementaires de certains laboratoires qui appliquent la technique du parapluie".

Le CCPPRB examine entre 120 et 150 nouveaux protocoles (tendance prononcée à la baisse) et entre 300 et 350 amendements par an. Plus de 60% émanent de promoteurs industriels, le reste se répartissant entre AP-HP, établissements de recherche et associations. En 2004, 75 essais ont porté sur les médicaments et 13 sur la physiopathologie humaine.

Par ailleurs le comité a donné en 2004 par exemple 27 avis sur le champ d'application de la loi Huriet.

Tableau 7 Evolution du nombre de RBM initiales et amendements examinés entre 2001 et 2004

Année	Nouvelles recherches biomédicales (RBM) examinées	Avis défavorables pour RBM initiales	Amendements examinés pour RBM en cours
2001	198	1	305
2002	141	0	328
2003	152	1	340
2004	121	0	358

Source : DGS et CCPPRB

Deux rapporteurs, on l'a vu, sont désignés par dossier. Trouver des experts extérieurs ne pose pas de problème en raison du réseau relationnel très étendu des membres de ce comité. Tous les rapporteurs disposent d'une fiche d'évaluation. Celle-ci comporte 7 items:

1. Pertinence générale du projet
2. La méthodologie est-elle adéquate : sujets, plan expérimental, critères de jugement, l'analyse statistique est-elle décrite ?
3. Sécurité des sujets : critère de sortie et/ ou d'arrêt d'étude, personnes protégées par la loi
4. Qualification du ou des investigateurs
5. Information et consentement
6. Autres commentaires
7. Conclusion

L'ordre du jour des séances est consacré à 4 sujets :

- l'analyse des nouveaux protocoles
- l'analyse des amendements
- le suivi des dossiers en cours (informations sur les courriers avec les promoteurs et sur les autorisations données par le président)
- désignation des rapporteurs de la séance suivante.

Les principales remarques formulées portent sur les consentements (notice d'information et lettre de consentement éclairé) mais aussi sur la méthodologie, aspect auquel le comité qui dispose en son sein d'un biostatisticien et plusieurs chercheurs Inserm, est particulièrement attaché.

Lorsqu'un membre du comité a un lien avec un projet de protocole, il le déclare et il sort de la séance pendant la discussion

Le comité estime que le faible nombre d'avis défavorables s'explique par les demandes de modification faites par le comité : ainsi en 2004 seulement 6 dossiers ont fait l'objet d'un avis favorable d'emblée. A l'heure actuelle, un projet d'essai concernant une valve aortique percutanée a fait l'objet de demandes de modification portant sur les critères d'inclusion et a fait l'objet d'un signalement à l'AFSSAPS en raison des risques potentiels encourus par les patients.

Le comité n'établit plus de PV de séance à cause de la lourdeur de la rédaction de ceux-ci. Le comité estime que l'essentiel des débats se retrouve dans les courriers adressés aux investigateurs. Les rapports d'activité indiquent une fourchette pour les délais de réponse : de 15 jours à 1 mois et demi et plus, en fonction des modifications.

Les membres du comité rencontrés estiment que le cœur de la vie du CCPPRB est le débat qui a lieu lors de la séance et que la pluridisciplinarité est la spécificité qui le distingue des autres instances qui examinent les projets de recherche.

Le comité reçoit des notifications d'EIG mais ne les traite pas, estimant qu'il n'en a ni la charge ni les moyens (il suit un minimum de 300 protocoles). Il les classe après les avoir saisis sur une base de données.

1.7.3 Système d'information

En dehors d'Excel et d'Acces, le CCPPRB a mis en place un système d'information spécifique pour suivre son activité en faisant établir par un prestataire de services une application du logiciel File maker pro. Cela lui permet de rentrer les principales caractéristiques des protocoles, d'assurer le suivi des dossiers et leur affectation aux rapporteurs et de sortir les rapports d'activité.

Ce logiciel permet d'avoir les renseignements suivants et de les analyser pour le rapport de fin d'année envoyé aux tutelles :

- Intitulé de la RBM
- Nature de l'avis
- Date de soumission de la RBM
- Date de l'avis
- Identification du promoteur
- Nom du rapporteur
- Recours à des experts
- Catégorie de la recherche (nomenclature)
- Caractère avec ou sans BID de la RBM
- Demande de modification substantielle ou non substantielle
- Nombre de sujets en France et nombre de centres en France pour chaque RBM
- Enregistrement de chaque amendement dans la base de données

1.7.4 Moyens de fonctionnement

Le comité dispose de locaux propres de 106 m² (un grand bureau et une grande salle de réunion) qu'il a remis en état sur ses ressources propres dans un pavillon de l'hôpital. Ceux-ci satisfont globalement aux besoins. Mais le comité a été prévenu de devoir déménager dans des locaux étroits (35 m²) et placés sous les combles. Ils seront inadaptés.

En dehors des séances et des revues de protocoles, le président estime consacrer 2 journées par mois au fonctionnement du CCPRPB. Le vice-président, chef du service de pharmacologie est en contact journalier avec la secrétaire du comité et organise et supervise le travail de l'assistant – évaluateur scientifique. Dans son rôle de « secrétaire général », il estime consacrer 4 journées par mois à sa mission. Le trésorier : 1 journée par mois. Les rapporteurs consacrent entre une et deux heures par dossier soumis en moyenne.

Le comité, depuis les premières années a engagé un "assistant"– évaluateur scientifique. Depuis 2001, devant l'augmentation de l'activité, il travaille à mi-temps. De formation médicale et/ou scientifique : il vérifie les dossiers, (suivant une fiche de suivi administratif mais aussi scientifique - aspects méthodologiques et information des patients-), prépare les séances du comité, rapporte lorsque le rapporteur n'est pas présent, trie et traite les amendements. Par ailleurs, le comité a recruté une secrétaire à temps plein depuis la création.

Les relations du comité avec le CHU sont organisées par une convention. Le comité ne paye pas de loyer en contrepartie des travaux qu'il a engagés pour remettre les locaux en l'état. Mais la situation va changer puisque le comité va déménager. Tout le reste de ses dépenses (poste et téléphone) est facturé au CCPRPB.

Le comité dispose d'un budget en baisse sensible depuis 2001. Cela résulte des modes de calculs institués par la DGS à partir de 2002 qui a ajusté sa subvention en fonction du fonds de roulement du comité réduit à 8 mois (2002) puis à 6 mois (2003) ainsi qu'aux charges réelles de l'année précédant l'attribution de la dotation.

Tableau 8 Evolution des budgets et de la subvention 2000/2003

Année	2000	2001	2002	2003
Subvention	182 938 €	205 043 €	171 739 €	141 542 €
BP retenu par la DGS		152 449 €	182 000€	193 000€
Comptes de charges	166 179€	195 479€	182 808€	184 369€

Source : comité et DGS.

Le coût de gestion pour le comité d'une nouvelle RBM en 2003 est de 1212€, ce qui est légèrement plus élevé que la moyenne nationale

1.7.5 Evolution à venir dans le cadre des nouvelles lois

Le comité pense pouvoir faire face à une augmentation d'activité si elle est limitée : déclaration de collections et essais sur les soins courants, approfondissement et motivation améliorée des avis de type classique. En revanche, il est hostile à toute implication sur les EIG sur lesquels il n'a aucune vision globale ni aucun moyen de suivi.

Il pourra y faire face en recrutant un ½ temps supplémentaire d'évaluateur médical senior (soit un temps complet en tout) et ½ temps de secrétaire (soit 1,5 ETP de secrétariat). Par contre il ne dispose d'aucune « réserve » en temps bénévole. La surface des locaux devrait être augmentée : 2 bureaux supplémentaires + archivage.

Le CCPPRB est membre du réseau de la CNCP depuis l'an dernier et pense qu'elle est utile comme "lieu d'échange et de rencontres. Un lieu de formation aussi. Il semble nécessaire d'avoir des relations sur le plan européen également."

Mais il attend surtout une aide supplémentaire de la DGS qui devrait jouer son rôle de tutelle : appui juridique, doctrine sur les collections et les essais sur soins courants. Une rencontre annuelle et des formations seraient utiles.

Par ailleurs, il insiste sur la nécessaire collaboration qui doit s'instaurer avec l'AFSSAPS pour éviter que celle-ci ne demande au promoteur des modifications de protocoles ou de notices d'information sans que les CCPPRB en soient informés ou ne les réexaminent par la suite.

Le comité n'est pas hostile à des systèmes d'information préétablis et communs à tous les comités. Il estime utile de pouvoir accéder aux bases de données des autorités compétentes.

1.7.6 Propositions particulières du Comité

On reprendra ici quelques-unes des réponses du comité au questionnaire de l'IGAS.

Comment faire pour susciter des vocations et des engagements dans les C.C.P.P.R.B ?

"Informer et communiquer parce que l'activité des comités n'est pas connue. Sur le site, nous avons le projet de faire une journée porte ouverte avec les chercheurs, les personnels hospitaliers et les usagers par exemple. Le ministère pourrait éditer des brochures".

Le C.C.P.P.R.B formule-t-il des propositions pour indemniser les membres, ou pour mieux les indemniser ? Préciser dans ce cas les niveaux actuels et les niveaux souhaités d'indemnisation.

- jetons de présence "c'est une bonne solution, équitable et incitative"
- rémunération du président" pas nécessaire actuellement si les comités se dotent de personnel"
- rémunération des rapporteurs "externes mais aussi internes"
- indemnités pour profession libérale "ne paraît pas équitable"
- rémunérations des experts "idem rapporteurs"

Faut-il former les membres du C.C.P.P.R.B : quel contenu, quel temps consacrer à ces formations ?

"Un budget doit être consacré aux « sorties » à l'extérieur en fonction de l'intérêt de chaque membre (colloques, congrès, réunions en France ou à l'étranger...) La formation doit se faire en interne par les membres eux-mêmes. Nous ne sommes pas très favorables aux centres d'enseignement que l'on voit fleurir ici ou là. Par ailleurs, nous n'encourageons pas la professionnalisation des membres ni les diplômes. La formation aux aspects légaux pourrait être prise en charge par le ministère, garant de l'interprétation de la loi"

Doit-on et si oui, comment, renforcer l'indépendance des membres du C.C.P.P.R.B ?

"Les comités doivent rester indépendants. Nous pensons qu'ils le sont actuellement et toute « reprise en main » que certains souhaitent ne va pas dans le sens de la directive européenne ni dans l'esprit d'une entité chargée d'avoir un regard « protecteur » et éthique. A la tête d'un comité, on prend la mesure des pressions dont on peut facilement faire l'objet. Moins les prises sont importantes, plus le regard est clair. Néanmoins, nous avons une position « d'éthiciens pratiques » depuis la création du comité à la Salpêtrière, c'est-à-dire que nous devons protéger les personnes tout en facilitant le travail des chercheurs, ce qui va dans le sens des patients, secondairement."

1.8 Rapport de site CCPPRB de LYON CENTRE LEON BERARD

1.8.1 Composition et fonctionnement

Le comité du centre Léon Bérard est constitué depuis 1991⁴¹, il est régulièrement renouvelé depuis cette date. Le dernier renouvellement date de novembre 2003. Le comité n'est pas constitué en association. Son siège, fixé à la DRASS dans ses statuts, est localisé par convention au sein de l'établissement de santé privé⁴² Léon Bérard, centre de lutte régional contre le cancer⁴³.

Le centre Léon Bérard assure gracieusement la mise à disposition des locaux et leur entretien au comité (secrétariat, salle d'archivage, salle de réunion). Le comité utilise également les ressources du réseau informatique du centre. Enfin le centre met à disposition une secrétaire dont le salaire est remboursé par le comité. Les matériels et fournitures sont acquis par le comité sur son budget propre.

Le fonctionnement du comité et les modalités d'instruction et de déroulement des séances sont formalisées dans un règlement intérieur, dont la dernière mise à jour date de mars 2000⁴⁴. La principale modification porte sur le choix de ne plus désigner qu'un seul rapporteur au lieu de deux antérieurement, compte tenu des difficultés de fonctionnement observées. *Cf. infra*.

Les membres se réunissent les premier et troisième mardis du mois de 18h 30 à 21h-30 parfois 22 heures. Le comité se réunit entre 20 et 22 fois par an. 3 membres sur les 24 membres théoriques sont actuellement démissionnaires⁴⁵. 15 des 21 membres n'ayant pas démissionnés sont considérés comme venant régulièrement⁴⁶. Tous les membres titulaires et suppléants sont convoqués indifféremment et participent aux débats. La question du quorum est prise en compte lors des votes : seul le titulaire vote si les deux membres sont présents.

Il existe de fait un problème majeur de recrutement : le mode de désignation actuel conduit la DRASS à proposer des candidatures de personnes qui découvrent sur place, sans contact préalable avec un membre du comité, la nature de l'investissement imposé. Il existe aussi un problème de renouvellement en cas de démission officielle : le CCPPRB signale qu'il n'a jamais obtenu de la DRASS, une nomination entre deux périodes triennales. Cette situation conduit le comité à solliciter encore davantage les membres restants. Il a pour cette raison, renoncé depuis 2000 à faire rapporter les dossiers par deux rapporteurs issus du comité.

Le CCPPRB insiste donc sur la nécessité impérieuse d'amélioration des conditions d'information et de choix des futurs membres des CPPP.

⁴¹ Arrêté préfectoral du 3 mai 1991 portant agrément du CCPPRB de Lyon centre Léon Bérard

⁴² La mission relève que le caractère privé du centre n'est pas conforme aux prescriptions réglementaires Art R 2002 alinéa 1^{er} qui confie cette mission aux établissements de santé publics. Elle suppose que le statut PSPH participant au service public du centre a été jugé équivalent par la DRASS en 1991.

⁴³ Convention du 18 avril 1991 entre la DRASS et le Centre Léon Bérard

⁴⁴ Cf. annexe.

⁴⁵ La mission note que trois membres ont donné leur démission, transmise par le CCPPRB, depuis le renouvellement en novembre 2003, dont un seul figure comme tel dans le fichier DRASS.

⁴⁶ Parmi les 6 membres, certains ne viennent plus voire ne sont jamais venus.

Les membres peuvent être défrayés de leur déplacement, mais aucun ne l'a jamais demandé jusqu'à présent. Ils perçoivent aujourd'hui une indemnité lorsqu'ils rapportent un projet de nouvelle recherche biomédicale (NRBM) : 91,5€/NRBM sont partagés entre le rapporteur (1/3 soit 31€) et les membres participant à la séance (2/3 soit 62€ répartis entre les autres membres)⁴⁷. Cette répartition consiste de facto à générer des jetons de présence dont la particularité est qu'ils varient en fonction du nombre de dossiers traités et du nombre de membres assistant à la séance. Le règlement intérieur prévoit un plafond indemnitaire annuel de 1220€/membre. Celui n'est en pratique pas atteint. En 2004, un total de 6 045 € d'indemnités annuelles, a été réparti entre 16 membres, pour un montant moyen oscillant entre 200 et 400 €⁴⁸.

1.8.2 Activité

Le CCPPRB examine environ 70 nouveaux protocoles et 150 d'amendements par an ces dernières années.

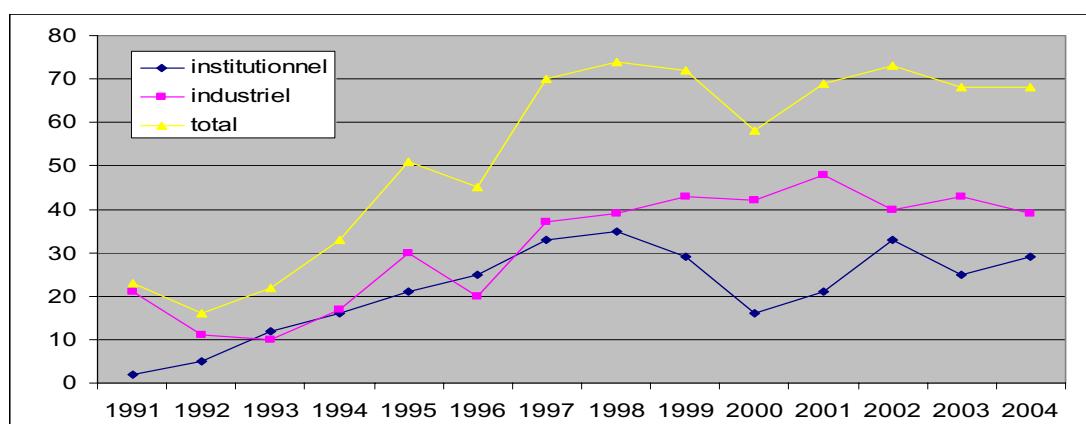
Tableau 9 Evolution du nombre de RBM initiales et amendements examinés entre 2001 et 2004 par le CCPPRB Lyon centre Léon Bérard

Année	Nouvelles recherches biomédicales (RBM) examinées	Avis défavorables pour RBM initiales	Amendements examinés pour RBM en cours	Avis défavorables pour amendements
2001	69	0	153	0
2002	73	0	130	2
2003	69	0	129	2
2004	68	1	172	0

Source : DGS et CCPPRB

L'activité a triplé entre 1991 et 1997 pour se stabiliser depuis. Plus de la moitié (57%) des nouveaux projets émanent en 2004 de promoteurs industriels, le reste vient de promoteurs institutionnels.

Figure 1. Evolution de l'activité entre 1991 et 2004 en fonction de promoteurs



⁴⁷ Cette somme n'est pas partagée, dans les rares cas où un expert extérieur rapporte un projet.

⁴⁸ Avec un maxima de 791€ pour le membre le plus indemnisé et 86€ dans le cas inverse

Le CCPPRB estime qu'il n'est pas impossible que des protocoles de recherche relevant de la loi Huriet soient conduits sans qu'il soit saisi, il pense être plutôt confronté à un phénomène inverse de déclaration par excès.

On a vu qu'un seul rapporteur est désigné par dossier parmi l'ensemble des membres du comité. Ils sont choisis principalement au sein de l'un des quatre premiers collègues scientifiques. Tous les rapporteurs disposent d'une même grille d'analyse établie par le CCPPRB de Toulouse⁴⁹. Par ailleurs un rapport spécifique « rédigé » est établi par chaque rapporteur sur un format libre avant la séance. Les rapporteurs ont environ huit jours pour remplir leur grille d'analyse et rédiger leur rapport. Tous les membres reçoivent le résumé du projet en français, la notice d'information et le formulaire de consentement.

Par contre tous les amendements sont instruits et rapportés par la secrétaire du comité. Celle-ci joue ici un rôle particulier compte tenu de sa formation initiale (un doctorat de sciences en biologie cellulaire).

Le rapport est lu directement en séance par son rapporteur sans être adressé préalablement au président.

Les membres impliqués de façon « proche ou lointaine » avec le projet de recherche ne sont pas rapporteurs. Ils participent à la séance mais ne prennent pas part à la délibération.

Les principales remarques formulées portent sur les consentements (notice d'information et lettre de consentement éclairé). Ceci est notamment vrai pour les notices des études multicentriques dont la traduction en français n'est pas toujours bonne.

La mission relève que si dans la plupart des cas les remarques du CCPPRB sont prises en compte, il existe des limites : un investigateur œuvrant pour le compte d'un industriel ayant fait valoir que « les formulaires ont été validés par le service juridique international ».

Sur le fond, les principales remarques concernent plutôt les études monocentriques qui ne mobilisent pas toujours une expertise suffisante. La mission a relevé l'importance des remarques de nature méthodologiques faites en la matière.

Le comité s'interroge également sur le bien fondé des hypothèses scientifiques de certaines recherches en cosmétologie qui semblent davantage mues par des motifs d'ordre promotionnel. Il n'a toutefois jamais, sauf à une occasion⁵⁰, fondé de refus sur cet argument, compte tenu de la faiblesse des risques encourus dans les essais qui lui ont été soumis.

Le comité établit un PV à chaque séance. Les dossiers sont parfois rendus avec des réserves concernant le consentement qui sont levées à la séance suivante au vu des modifications apportées par l'investigateur principal. Un tiers des dossiers passent au moins deux fois avant de recevoir un avis favorable. Un délai moyen de quatre à cinq semaines s'écoule donc entre le dépôt initial et l'avis rendu dans ce cas⁵¹.

⁴⁹ Grille proposée en 2000 par le Dr H GRAJEAN du CCPPRB de Toulouse 1.

⁵⁰ Le seul cas d'avis défavorable rendu depuis 2000, concerne un dossier de cosmétologie qui souhaitait tester contre placebo un cosmétique dans la réduction des cicatrisation de l'herpes labial et proposait de radio-induire cet herpès chez des volontaires.

⁵¹ La mission relève que le comité décompte son délai de traitement entre la date de réception et la date de la dernière séance ayant permis de statuer. Il peut s'écouler entre 8 et 15 jours après cette dernière date avant l'envoi formalisé à l'investigateur de l'avis du comité.

Le comité reçoit une dizaine de signalements d'EIG par semaine. La question de la sous déclaration possible des EIG n'est pas soulevée. Les EIG sont classés par année et par dossiers après enregistrement des données dans un tableau Word⁵². Aucun n'a donné lieu à demande de rétro-information des personnes de la part du comité à ce jour. Le comité relève que c'est l'AFSSAPS qui doit mener l'analyse d'imputabilité et décider ou non des suspensions des essais.

Le CCPPRB a mis en place un système d'information spécifique sur ACCESS pour suivre son activité⁵³. Le suivi des indemnités et des présences, sont enregistrés et suivis sur EXCEL. Les délais ne sont pas enregistrés car le comité considère être toujours en dessous des 30 jours aujourd'hui, quand bien même cela ne correspond pas complètement à la réalité observée (*cf. supra*).

1.8.3 Moyens de fonctionnement

Le comité dispose de locaux spécifiques (bureau de la secrétaire et local d'archivage). Ceux-ci satisfont globalement bien aux besoins.

Le président estime consacrer environ 20 heures/mois soit (4 à 5 demi-journées) par mois au fonctionnement du CCPRPB. Il consacre actuellement 90 minutes avant chaque séance à la lecture des 3 à 4 nouveaux dossiers et considère que ce temps est trop court, une heure par dossier serait souhaitable.

Les rapporteurs consacrent environ quatre heures par dossier soumis en moyenne.

Le comité a engagé une secrétaire à plein-temps. Il n'y a pas d'autre personnel salarié. L'actuelle secrétaire travaille depuis 1998 au CCPPRB. On a vu que sa formation initiale lui permet d'intervenir sur le fond, elle gère tous les amendements. Elle intervient également dans le traitement des suites demandées par le comité au promoteur. Ce rôle décharge considérablement celui du Président, ses homologues étant ailleurs très accaparés par ces tâches dans les autres comités.

Les relations du comité avec le Centre Léon Bérard sont organisées par convention. Elle installe le siège du comité au Centre dans les locaux initialement dévolus à l'INSERM. Le centre met à disposition les locaux, matériels et secrétariat, nécessaires au fonctionnement du comité en contrepartie du remboursement du salaire de la secrétaire et des frais de d'amortissement du matériel. Le comité bénéficie d'un accès au réseau informatique du Centre. Le Centre prend également en charge les loyers et l'entretien des locaux, l'électricité et le chauffage.

Les principales dépenses du comité sont constituées par ces remboursements au Centre, par les indemnités des rapporteurs et par les jetons de présence des membres lorsqu'ils siègent.

Le comité dispose d'un budget stable ces dernières années, compte tenu de la correction importante réalisée en 2001.

⁵² Sont renseignés : l'identification du patient, la pathologie, le lieu, les effets survenus, la date de l'événement

⁵³ Son utilisation ne recourt cependant qu'à une seule table.

Tableau 10. Evolution de la subvention DRASS entre 2000 et 2004

Année	2001	2002	2003	2004	Evolution 2001 - 2004
Subvention	126 533 €	29 594 €	52 134 €	52 938 €	
Evolution en % N-(N-1)/(N-1)		-77%	76%	2%	-58,2%

Source : DGS et comité. Traitement : mission.

La mission relève qu'il n'y a pas d'intervention de commissaire aux comptes, ni même d'un comptable extérieur. Le bilan est en fait réalisé avec l'aide du conjoint de la secrétaire, dont c'est le métier.

Les comptes de gestion sont équilibrés. Le comité considère que ce système s'est amélioré depuis la mise à plat de tous les comités en 2001⁵⁴. Auparavant, il constatait une augmentation progressive d'une dette envers son organisme hôte (le Centre Léon Bérard), le montant des dotations étant inférieur au montant du budget de fonctionnement.

La réduction du fond de roulement à six mois de fonctionnement lui fait craindre une reprise de difficultés. Il souhaiterait revenir à un an de FDR.

Evolution à venir dans le cadre de nouvelle loi

Le comité pense pouvoir faire face à une augmentation d'activité modérée si elle devait survenir. Mais il considère que sa situation est déjà tendue compte tenu du nombre réel de rapporteurs qui sont mobilisés. Il ne semble pas particulièrement mesurer l'impact des nouvelles dispositions réglementaires sur son fonctionnement. En fait, celles-ci semblent avoir été peu débattues en interne.

Le CCPPRB est membre du réseau de la CNCP et certains de ses membres participent à la journée annuelle qu'elle organise.

⁵⁴ Circulaire DGS/SD1 n° 2001-431 du 5 septembre 2001

1.8.4 Synthèse

Le CCPPRB de Lyon Bérard traite chaque année, le plus gros volume de nouveaux dossiers de la région (70), principalement issus de promoteurs industriels.

Le CCPPRB fonctionne régulièrement en s'appuyant sur le bénévolat de ses membres. Il a des problèmes importants de présence et de recrutement. Quinze membres sont effectivement actifs aujourd'hui sur les 24 membres théoriques du comité.

L'instruction se fait à flux tendus, avec une séance tous les 15 jours, mobilisant beaucoup les membres. Les délais de traitement sont de 4 à 5 semaines en moyenne.

L'examen des dossiers confirme les déclarations du bureau du CCPPRB : les principales remarques du CCPPRB portent sur la partie consentement des protocoles, notamment lorsqu'ils n'émanent pas de promoteurs institutionnels (type HCL ou CNRS) ou de promoteurs d'études multicentriques. La mission relève toutefois l'importance du travail d'appui méthodologique qui est réalisé dans les autres cas.

Le rôle de la secrétaire, qui assume une partie de l'instruction technique, confiée ailleurs à des experts extérieurs est primordial et décharge beaucoup le président. Cette place constitue un modèle de développement possible pour d'autres comités ayant un volume d'activité comparable.

Sur le plan administratif, les comptes de gestion sont équilibrés, après une période difficile avant 2000. La situation a été assainie car la DGS a accompagné l'apurement en 2001 puis a rebasé la dotation. Avec un budget de 53000 € en 2004, le coût de traitement du nouveau dossier est aujourd'hui bas : autour de 760€ au total.

Cette situation financière équilibrée ne tient pas compte des « coûts cachés » : la convention de fonctionnement avec le centre ne prévoit que le remboursement des frais de personnel (secrétaire mise à disposition), et d'amortissement. Le centre prend donc en charge l'ensemble des autres charges.

1.9 Rapport de site CCPPRB de SAINT-GERMAIN EN LAYE

La visite s'est déroulée le 14 mars 2005. Personnes rencontrées: T de Rochegonde, président, Dr F. Beaufils, vice-président, AS Ginon, juriste, L. Merian- Brosse, trésorière, K. Bernard, secrétaire

1.9.1 Composition

Le comité de Saint Germain est constitué depuis 1991, il est régulièrement renouvelé depuis cette date. Le dernier renouvellement remonte à 2004. Le comité n'est pas constitué en association.

Les membres se réunissent une fois par mois, 11 fois par an. Sur les 24 membres, il en manque 3 (un généraliste, un représentant de l'éthique, un du secteur social). Il n'existe pas de problème majeur de recrutement. Si le CCPPRB est averti par la DRASS, il peut trouver des membres. La présence d'un méthodologiste pourrait être utile.

15 à 20 membres –titulaires ou suppléants- sont considérés comme venant régulièrement. Il n'y a pas de difficultés pour le quorum. La pluridisciplinarité est considérée comme un atout majeur du comité: 1/3 des membres ne sont ni médecins ni pharmaciens. Le président est psychologue. Les membres sont défrayés de leur déplacement mais ne touchent aucune autre indemnité, sauf les rapporteurs pour les projets de recherche (100€) et pour les amendements (50€).

2. Activité

Le CCPPRB examine une cinquantaine de nouveaux protocoles et 70 à 90 amendements par an, avec une tendance à la baisse des saisines. En 2004, 20 protocoles émanent de promoteurs industriels, 8 d'établissements de recherche, 7 d'établissements de soins et 7 d'associations. En 2004, il a eu 22 essais sur les médicaments, 9 recherches portant sur des protocoles thérapeutiques. 6 avis ont été rendus sur le champ d'application de la loi Huriet.

Une particularité de ce comité est qu'il rend gracieusement des avis sur des études réalisées dans des pays en voie de développement (médecins sans frontières, comité action contre la faim...) : 3 en 2004.

Les membres rencontrés par la mission estiment qu'une activité de 50 RBM constitue un optimum: ni trop par rapport à l'exigence de bénévolat, ni pas assez au regard de la compétence à acquérir par les membres.

La discussion pluridisciplinaire fait la richesse et la spécificité du CCPPRB

Tableau 11 Evolution du nombre de RBM initiales et amendements examinés entre 2001 et 2004

Année	Nouvelles recherches biomédicales (RBM) examinées	Avis défavorables pour RBM initiales	Amendements examinés pour RBM en cours	Avis défavorables pour amendements
2001	67	0	74	0
2002	53	1	85	0
2003	52	0	92	0
2004	48	0	70	0

Source : CCPPRB

Trois rapporteurs sont désignés par dossier parmi les membres du comité: un médecin, un pharmacien, un autre membre Il est fait très rarement appel à des experts extérieurs (ex un pédiatre, un généticien, un infectiologue)

Les rapporteurs disposent d'une grille d'analyse qui sert de compte-rendu et qui contient les rubriques suivantes:

- titre de l'étude - promoteur- investigateur principal-objectif
- population-durée-assurance
- remarques:
 - à propos de l'intérêt de l'étude- à propos la méthodologie - à propos de la balance bénéfique/ risque et avantages/ contraintes pour les participants- à propos du consentement et des conditions de son obtention (aspect juridique, aspect psychologique aspect éthique, aspect social)
- documents destinés aux investigateurs:
 - protocole, commentaire-cahier d'observation, commentaires - brochure investigateur, commentaire- autres (préciser), commentaire
- documents destinés aux participants :
 - information, commentaire-consentement, commentaire-autres (préciser)
- conclusion et points éventuels à discuter
- proposition d'avis

Les principales remarques formulées portent sur les consentements (notice d'information et lettre de consentement): les informations sont souvent trop longues, elles exigent une réécriture. Tout le dossier est examiné sous l'angle de la qualité de l'information : c'est la plus-value du CCPPRB

Les avis sont rendus dans les délais, sachant que tous les dossiers nécessitent des informations complémentaires, des modifications ou des modifications substantielles

Il serait utile d'envisager de donner aux investigateurs et dorénavant aux promoteurs des délais maxima pour répondre.

Le comité reçoit des notifications d'EIG. Il estime impossible de les suivre et de les traiter : cette exigence qui figure dans la loi de 2004 est incompatible avec le bénévolat, elle signifierait le glissement du comité verse une structure administrative.

Le CCPPRB n'a pas mis en place de système d'information spécifique pour suivre son activité. Les recherches et amendements sont enregistrés et suivis sur des fichiers de traitement de texte.

Les avis sont rendus selon 4 modèles:

-avis sur projet de recherche avec indication des dates, des versions définitives de protocole, de brochure investigateur, de cahier d'observation, de formulaires information/consentement. Ceci montre la fréquence et l'importance des modifications demandées et obtenues par les comités.

-avis sur amendement

-avis avec remarques

-avis avec demande de modifications

1.9.2 Moyens de fonctionnement

Le comité dispose de locaux propres à l'hôpital de Saint Germain en Laye (bureau de la secrétaire et salle de réunion) . Ceux-ci satisfont globalement bien aux besoins.

Le président estime consacrer 2 demi-journées par mois au fonctionnement du CCPRPB, et le trésorier ½ journée par mois. Le vice- président, médecin hospitalier à la retraite donne près de 2 journées par semaine soit 8 par mois au comité : réception et contrôle des dossiers dans les jours qui suivent leur arrivée, demande de documents ou d'informations complémentaires, répartition des projets entre les rapporteurs, préparation des dossiers, rédaction des comptes-rendus de séance (3/4 heure par dossier et parfois plus). "Le but est qu'un maximum de problèmes soient réglés avant la séance".

Le temps rapporteur est estimé en moyenne à deux à quatre heures par dossier. Certains protocoles ou brochures d'investigateurs, parfois en anglais sont extrêmement lourds.

Le comité bénéficie du concours d'une secrétaire à mi- temps.

Le comité dispose d'un budget en baisse très sensible depuis 2002. Cela résulte des modes de calculs institués par la DGS à partir de 2001 qui a ajusté sa subvention en fonction du fonds de roulement du comité, progressivement réduit à un an puis 8 mois (2002) puis à 6 mois (2003) ainsi qu'aux charges réelles de l'année précédant l'attribution de la dotation.

Les relations du comité avec l'hôpital sont organisées par convention. Le salaire de la secrétaire, le loyer et les charges, les frais de timbre et de téléphone sont remboursés à l'hôpital. Les principales dépenses du comité sont constituées par ces remboursements au CHU et par les indemnités aux rapporteurs. A noter que parmi les documents à fournir au CCPRPB figure expressément le reçu attestant du versement des droits fixes au trésor public.

Tableau 12. Budgets et financements DRASS entre 2000 et 2004

Année	2000	2001	2002	2003	2004
Subvention	68 602 €	69 241 €	29 431 €	51 312€	31 049 €
BP		66 620 €	64 757 €	64 821€	66 211 €
Compte de charges		52 554 €	63 586 €	61 493 €	

Source : Comité et DGS.

En 2003 le coût par NRB (nouvelle recherche biomédicale) s'élève à 1182€, chiffre proche de la moyenne nationale.

1.9.3 Evolution à venir dans le cadre de nouvelle loi

Le comité ne pense pouvoir faire face à une augmentation d'activité que si elle est modérée (exclusion de toute activité sur les EIG) et à condition que son temps de secrétariat augmente (passage de la secrétaire à plein temps).

Il insiste sur le fait que les contrôles en aval devraient être renforcés. A plusieurs reprises, il s'est aperçu que ses préconisations n'étaient pas mises en œuvre, y compris pour le formulaire de consentement.

Le CCPPRB n'est pas membre du réseau de la CNCP qu'il estime insuffisamment pluridisciplinaire. Il juge qu'il y a des différences entre les comités et qu'il ne convient pas de les lisser. Il estime que l'éthique ne peut pas donner lieu à des formations.

En revanche, le comité est très demandeur d'un surcroît d'implication de la tutelle : des interlocuteurs à la DGS, un appui juridique, des rencontres organisées par la DRASS et la DGS, un accès à des bases de données.

1.10 Rapport de site CCPPRB de REIMS

La visite s'est déroulée le 19 avril dans les locaux du CCPPRB à Reims (hôpital Maison-Blanche). La mission a rencontré le Dr Christian Fessart, président, le Pr Alain Léon, membre titulaire...et la secrétaire du comité. Compte tenu des réponses apportées par le CCPPRB au questionnaire de la mission, seuls ses points essentiels sont commentés ci-dessous.

1.10.1 La composition et le fonctionnement

Le comité de Champagne-Ardenne connaît de sérieuses difficultés de recrutement : il manque aujourd'hui 4 membres titulaires, soit un tiers des membres titulaires, et 9 suppléants, soit plus des 2 deux tiers. Au total le CPP réunit 11 membres, c'est donc plus de la moitié des membres titulaires ou suppléants qui manquent à l'appel. Le comité estime que jusqu'à présent la DRASS ne s'est guère mobilisée pour recruter des membres.⁵⁵ La situation serait plus favorable aujourd'hui.

Le CCPPRB est donc obligé de globaliser les titulaires et les suppléants pour pouvoir respecter le quorum réglementaire de 6 membres.

Le Comité s'est doté de statuts et d'un règlement intérieur.

- Les statuts décrivent les différents organes constitutifs du comité et leurs attributions respectives (président, bureau, assemblée générale⁵⁶, constituée de l'ensemble des membres titulaires et suppléants), les modalités de vote, l'origine des ressources et les règles générales d'examen des projets. Ils s'inspirent des modèles de statut associatif même si le Comité ne s'est pas constitué en association ;
- Le règlement intérieur reprend et complète les dispositions des statuts : il énonce notamment les conditions d'examen des dossiers de recherche constitués par les investigateurs, et prévoit le recours à une personne rémunérée chargée d'assurer le travail de secrétariat du comité. Une modification introduite en 1994 rappelle que les membres sont tenus au secret professionnel.

Le comité se réunit en moyenne une fois par mois. Il examine 1 à 2 nouveaux projets par session. Le règlement intérieur prévoit que chaque protocole fait l'objet de 2 rapports, un rapport sur les aspects scientifiques et un rapport sur les aspects éthiques qui peut être fait par tout membre, titulaire ou suppléant, afin de favoriser la participation. Mais il arrive même si c'est l'exception qu'un seul rapporteur soit désigné pour les aspects scientifiques et les aspects éthiques⁵⁷. Il n'est pas fait appel à l'expertise externe⁵⁸, faute de vivier mobilisable sur place. De plus, le président du comité estime que solliciter des experts externes pose le problème du respect de délais, du coût et de la vérification de l'absence de conflits d'intérêt.

Il est à noter que ce sont les investigateurs et non les rapporteurs qui présentent les projets lors des réunions collectives :

- l'investigateur présente son projet durant 15 minutes,
- le rapporteur scientifique expose ses conclusions et demande des précisions à l'investigateur,

⁵⁵ La situation serait plus favorable aujourd'hui avec le changement récent de responsable à la tête de la DRASS

⁵⁶ Elle est constituée de l'ensemble des membres titulaires et suppléants

⁵⁷ par exemple séance du 21 juin 03, un seul rapporteur lecteur

⁵⁸ Le président indique qu'il n'y a pas de vivier d'experts mobilisable sur place

- les membres du comité font part de leurs observations et questions,
- le débat commence après le départ de l'investigateur.

Cette pratique, constatée dans d'autres comités, nécessite en effet d'être rigoureusement cadrée pour éviter que les membres du comité ne soient trop influencés par la qualité de la présentation de l'investigateur et à l'avenir du promoteur.

Le président du CCPPRB, qui dirige le service de médecine du travail du CHU, peut s'organiser assez facilement pour assurer le fonctionnement du comité (avantage de proximité). Il évalue à 20-25 heures par mois le temps qu'il consacre au CPP mais souhaiterait pouvoir s'investir davantage. Compte tenu du petit nombre de projets, ce temps peut s'expliquer par l'importance du rôle d'information et de conseil aux investigateurs joué par le comité (cf. infra) et par la « veille » exercée par le président sur les questions relatives aux recherches biomédicales.

Un membre scientifique du CCPPRB est également membre de la délégation à la recherche clinique de l'hôpital. Le comité estime que c'est inévitable dans un petit établissement comme celui de Reims (étroitesse du vivier d'experts). Il arrive également que des membres du CCPPRB soient investigateurs du projet à évaluer : ils ne prennent alors pas part aux discussions.

Au total les difficultés principales de fonctionnement du CCPPRB sont liées à la petite taille du CHU : étroitesse du vivier de chercheurs hospitaliers et donc faiblesse du flux de recherches cliniques ; difficulté à recruter des membres scientifiques non impliqués dans la recherche clinique du CHU ; absence d'implication de la DRASS pour le recrutement des autres membres.

Les missions et l'activité

La charge annuelle de projets de recherche du comité de Champagne-Ardenne est l'une des plus faibles des CCPPRB, et elle tend à diminuer en 2004 conformément à la tendance nationale :

Tableau 13. Evolution du nombre de nouvelles recherches biomédicales et d'amendements de 2001 à 2004

	2001	2002	2003
Nb RBM	9	9	18
Nb amendements	18	13	17

Source : DGS et comité.

Le président du comité souligne la volonté commune de la Direction générale, de la CME et de la faculté de médecine pour développer la recherche. Le départ de plusieurs investigateurs explique le faible niveau d'activité en 2004, mais 7 projets ont déjà été enregistrés sur les 4 premiers mois de 2005.

Tous les avis sont rendus dans un délai de 40 jours aujourd'hui, en tenant compte des allers-retours entre le comité et le promoteur⁵⁹.

⁵⁹ Le point de départ est l'arrivée du dossier au CCPPRB et le terme la délivrance de l'avis : le temps mis par le promoteur pour répondre aux demandes du comité n'est donc pas décompté.

C'est le président qui désigne les rapporteurs. Il n'y a pas de grille-type d'évaluation. Certains rapporteurs utilisent la grille de Tours. Le président lit tous les protocoles et tous les rapports avant les réunions du comité.

Le comité n'a pas rendu d'avis défavorable dans les années récentes. Les échanges avec les investigateurs et les modifications opérées à la demande du comité permettent d'apporter selon lui les améliorations nécessaires pour la protection des personnes. Mais le comité ne s'assure pas que ses demandes ont été bien prises en compte en cas d'avis favorable sous réserve de modification.

Le comité a une activité importante de conseil au bénéfice des investigateurs comme des promoteurs, notamment du CHU. Il a élaboré des documents d'aide à la constitution des dossiers par les investigateurs (liste des documents nécessaires, composition du dossier, éléments d'information nécessaires pour l'analyse du projet par le CCPPRB) ainsi qu'un guide d'information sur les recherches biomédicales⁶⁰ qui nécessiterait d'être réactualisé. Le président est membre du groupe projet du CHU en charge du projet de centre d'investigation clinique de Reims. Le coordonnateur de la délégation à la recherche clinique du CHU a rencontré la mission pour souligner le rôle pédagogique important joué par le CCPPRB auprès des investigateurs.

Quelles que soient les qualités des personnes concernées et leur souci de bien distinguer entre leurs différents rôles et fonctions, **cette imbrication fonctionnelle et organique du CCPPRB et des instances de recherche hospitalière pose toutefois question du point de vue de la protection des personnes**. Un comité qui connaît les équipes de recherche et les aides à monter leurs projets joue certes un rôle utile mais différent de celui attendu par le législateur, le risque étant qu'il se retrouve juge et partie des projets qui lui sont soumis.

Les interlocuteurs rencontrés estiment toutefois que le travail d'évaluation des projets par le comité met davantage l'accent sur la protection des personnes que sur la pertinence scientifique ou méthodologique et apporte ainsi une valeur ajoutée aux évaluations faites le cas échéant par les instances de recherche hospitalière.

Interrogé sur la question des recherches promotionnelle ou des « me too », le comité indique avoir été saisi d'un projet de recherche émanant du CIVC (Centre interprofessionnel du vin de champagne) et visant à mettre en évidence les bénéfices pour la santé d'une consommation faible à modérée de vin de champagne. La question de savoir si un tel projet ne devait pas recevoir un avis défavorable a été longuement débattue, et le projet a été soumis exceptionnellement à l'avis d'un expert extérieur. Au total, le comité a estimé qu'il ne pouvait pas émettre d'avis défavorable pour les raisons suivantes:

- Existence de précédents de recherches similaires ayant bénéficié d'avis favorables
- Absence de risques réels pour la santé

Par ailleurs, il n'y a pas de position ministérielle sur ce type de question.

⁶⁰ Document qui nécessiterait d'être réactualisé

1.10.2 L'impact des nouvelles dispositions législatives

Le CCPPRB de Champagne n'a pas cherché à évaluer l'impact des nouvelles dispositions sur sa charge de travail dans la mesure où il dispose de marges pour faire face à une éventuelle augmentation. Il estime toutefois d'une part ne pas être en mesure d'assurer l'évaluation des effets indésirables et d'autre part que l'augmentation de la charge sera plus liée aux exigences nouvelles de régularité formelle et de traçabilité que de l'élargissement du champ de compétences des comités.

1.10.3 Les moyens du comité

Les moyens actuels de fonctionnement du comité recouvrent pour l'essentiel l'emploi d'une secrétaire à temps partiel, divers frais de documentation, communication et assurance, frais de loyer hospitalier(690€) et d'entretien, et de fournitures et matériels de bureau. A noter le paiement d'une prime d'assurance représentant plus de 10% des charges du comité dont la finalité reste à établir⁶¹.

L'évolution de la subvention ministérielle apparaît difficile à comprendre même en tenant compte de l'objectif d'un fonds de roulement égal à 6 mois de fonctionnement.

Le comité dispose d'un micro-ordinateur équipé de word et d'excel, poste fixe pour la secrétaire, et d'un micro-ordinateur portable ainsi que d'un vidéo-projecteur.

Le coût de gestion par protocole du comité de Reims fluctue de façon importante en raison des variations de sa charge de protocole : en moyenne supérieur à la moyenne nationale du fait de ses coûts fixes (personnel et loyer), il est toutefois descendu en 2003 nettement en dessous de la moyenne nationale (moins de 600€ versus 1100€);

Il ne semble pas y avoir de « coûts cachés » de fonctionnement significatifs, hormis la valorisation de l'implication du président du comité et de ses membres.

Tableau 14. Evolution des budgets et de la subvention 2000/2003

Année	2001	2002	2003	2004
Subvention en €	0	9301	18 643	5984
Charges constatées en €	12 066	14 061	9 767	15 262
Nombre de RBM	9	9	18	6

Source : comité.

La diminution des dépenses constatées en 2003 est liée essentiellement :

-au règlement du loyer 2003 en 2004

-à la renégociation de l'assurance du comité dont le montant est passé de 3287€ à 1782€

Pour 2005, les dépenses augmentent en raison du recours à un cabinet comptable.

⁶¹ la responsabilité de l'Etat se substituant à celle des comités en cas de problème (sauf responsabilité pénale individuelle)

Dans l'hypothèse d'une augmentation de la charge de travail du comité, le président souhaite pouvoir bénéficier d'une mise à disposition au moins partielle pour y faire face, et le cas échéant d'un renforcement de son secrétariat. Il n'estime pas nécessaire de mettre en place un système d'information très développé avec possibilité d'accès des CPP à des bases de données nationales et internationales sur les RBM.

1.10.4 Propositions relatives au dispositif d'encadrement

Le CPP de Reims souhaite que le Ministère joue davantage son rôle d'appui et d'élaboration de la doctrine et assure une veille réglementaire. Il préconise la mise en place de correspondants des CPP par les autorités compétentes.

Il est en faveur d'un renforcement limité de la conférence nationale des CCPRB (interface avec le ministère, groupes de travail constitués avec les CCPRB volontaires mais la validation doit rester ministérielle, organisation de sessions de formation des membres des CPP)

Il estime que les petits comités ont leur place dans le dispositif et contribuent à la dynamisation de la recherche régionale.

Il suggère d'officialiser la fonction de consultant des CCPRB pour certains projets qui ne sont pas des RBM mais nécessitent l'avis d'un comité d'éthique pour être publiés⁶², le cas échéant moyennant le paiement d'un droit fixe à déterminer.

Il est favorable à l'instauration d'un droit fixe pour les amendements substantiels

Il propose de prévoir la possibilité de transférer à un autre comité les projets pour lesquels les membres du CPP n'estimeraient pas disposer de l'indépendance nécessaire pour les évaluer.

⁶² le cas échéant moyennant le paiement d'un droit fixe à déterminer

1.11 Témoignage d'un éthicien

A l'attention de Madame Mitton, DRASS Ile-de-France

« Madame,

Vous m'avez transmis un courrier du 16 mars signé de Michel PELTIER, concernant mes absences aux réunions du CCPPRB du [...]

En fait, comme vous l'a indiqué [...], nous avons, en binôme, répondu aux saisines nous concernant.

Toutefois, les passionnantes réunions du CCPPRB réunissent des personnes très compétentes dans les domaines requis, et il n'est que rarement fait référence à des questions spécifiquement éthiques.

Chacun maîtrise parfaitement les enjeux de relecture critique du document de consentement et ce sont davantage les pré-requis scientifiques et méthodologiques que les argumentations d'ordre éthique qui semblent prévaloir. À aucun moment il ne nous a été demandé de développer, ne serait-ce qu'à titre pédagogique, une véritable approche éthique. Dans ces domaines, et je le comprends parfaitement, le juridisme s'impose en tenant compte des évolutions législatives.

C'est dire que notre présence d'une manière suivie nous est parue, à la suite d'une réelle assiduité au début, peu justifiée. Cela d'autant plus cette année où nous avons dû assumer la montée en puissance de nos activités universitaires qui nous ont notamment retenus en soirée.

C'est vous dire que s'il vous est possible de me décharger d'une fonction que la loi du 9 août 2004 rend davantage symbolique (ce qui en soi pourrait faire l'objet d'une véritable approche éthique), je n'y verrais que des avantages et le formalisme auquel vous semblez attaché serait ainsi respecté.

Je comprends mal, en fait, la fonction et la signification d'une compétence éthique spécifique dans le cadre des CPP, ce que, du reste, d'autres responsables de CCPPRB ont à de multiples occasions souligné, dans la mesure où il ne s'agit pas de comités d'éthique.

Cela étant, je sais à quel point les motivations s'atténuent chez les personnes relevant de notre champ de compétences à participer à des réunions essentiellement "techniques", et suis prêt à me maintenir au sein du CPP dans la mesure où ma présence régulière ne s'avérerait pas impérative.

Je vous prie d'agréer, Madame, l'expression de ma considération distinguée"

1.12 Questionnaire relatifs aux coûts de fonctionnement des CCPPRB

Ce questionnaire a pour but d'évaluer le plus précisément possible l'ensemble des moyens et des facilités de fonctionnement actuelles des CCPPRB qui ne sont pas pris en compte aujourd'hui dans leur subvention ministérielle. Il s'agit donc des moyens de fonctionnement qui ne sont ni payés directement ni remboursés par le CCPPRB. Ce questionnaire vise ainsi à **établir les budgets réels de fonctionnement des CCPPRB**. La connaissance de cette base budgétaire reconstituée constitue en effet un préalable pour chiffrer différentes hypothèses relatives à l'organisation et au financement de la charge d'activité future des CPP.

Le présent questionnaire comporte quatre volets :

1. Le premier volet concerne les différents **moyens de fonctionnement hors personnel** mis gratuitement à disposition des CCPPRB, en général par le centre hospitalier de rattachement : locaux, fluides (eau, gaz, électricité, fuel), frais d'expédition, frais de communication, frais d'entretien, outils informatiques pour l'essentiel.
2. Le deuxième volet porte sur les **ressources humaines** mises gratuitement à disposition du CCPRB, le cas échéant, pour assurer son secrétariat ou faciliter son fonctionnement (assistance informatique, financière ou comptable par exemple) .
3. Le troisième volet porte sur le **temps de travail bénévole consacré à l'évaluation des protocoles** par les membres du CCPPRB ou des experts extérieurs : temps de débat collectif sur les projets de recherche biomédicale transmis aux CCPRB d'une part, temps consacré à l'instruction et au suivi des dossiers y compris les relations avec les promoteurs et investigateurs, temps consacré à la gestion administrative et financière du CCPPRB enfin.
4. Le dernier volet a trait aux **dépenses financées par les CCPRB sur leur budget propre** (subvention ministérielle). Il vise à préciser leur nature et leur niveau dans les CCPPRB, en particulier pour les dépenses susceptibles d'être fournies gratuitement afin de faciliter leur valorisation par la mission.

Il vous est donc demandé de bien vouloir renseigner le plus fidèlement possible les tableaux ci-dessous, en précisant lorsqu'elle est connue -à l'exception du tableau n° 3 - la contrepartie en euros des prestations concernées. Dès lors que cette valorisation en euros apparaît complexe à déterminer, il est préférable dans un souci de rapidité que le CCPPRB se borne à préciser la nature exacte des divers moyens et prestations non financés par la subvention ministérielle.

Vous voudrez bien dans la mesure du possible retourner ces questionnaires dûment remplis **pour le 22 avril 2005** sous forme de fichier électronique, à l'adresse suivante : christine.d-autume@sante.gouv.fr ou par disquette à l'adresse suivante : Christine d'Autume, IGAS 25-27 rue d'Astorg 75008 PARIS.

Nous sommes prêts à répondre à vos interrogations éventuelles pour remplir ce questionnaire, n'hésitez pas à nous contacter si besoin par téléphone.

Tableau n°1 : inventaire des moyens hors personnel mis gratuitement à disposition

Moyens mis gratuitement à disposition	Description des moyens fournis gratuitement	Valorisation (en euros)	Financier *	Commentaires **
Locaux	(1)			
Chauffage-électricité, eau...				
Frais d'entretien	(2)			
Frais d'expédition				
Frais de communication	(3)			
Matériels et logiciels informatiques		(4)		
Frais de déplacement				
Mobilier		(4)		
Autres				
Total	(4)		(4)	(4)

* CHU ou autre financeur à préciser

** tout commentaire susceptible de faciliter l'appréciation de la valeur des moyens mis à disposition (ex : locaux situés en sous-sol)

préciser le nombre de pièces et leur surface, ainsi que leurs conditions de mise à disposition : permanente ou ponctuelle (ex : une salle de réunion mise à disposition une demi-journée par mois)

frais de ménage des locaux et frais de rénovation éventuels

communications téléphoniques et électroniques

ne pas remplir (non pertinent)

Tableau n°2 : inventaire des moyens en personnel gratuitement mis à disposition

Moyens mis gratuitement à disposition	Description des moyens fournis gratuitement	Valorisation (en euros)	Financier *	Commentaires**
ETP secrétariat	(1)			
Autres ressources (ETP)	(2)			
Total				

Un ETP est un équivalent temps plein : ainsi une personne travaillant à mi-temps compte pour 0.5 ETP, une personne à 80 % pour 0.8 ETP, etc. Les CCPPRB peuvent par exemple bénéficier d'un demi poste de secrétaire administratif (indiquer alors 0.5 ETP de SA), ou d'un poste d'adjoint administratif ou d'un poste de secrétaire médical à 80% (indiquer 0.8 ETP de secrétaire médicale).

ex : x heures-années de maintenance informatique gratuite, ou bien x heures-années de cadre administratif pour la préparation et le suivi du budget.; plus généralement toutes heures de travail consacrées à la gestion du CCPPRB par des personnels extérieurs au CCPPRB, qui ne donnent pas lieu à paiement sur son budget (heures ni facturées, ni remboursées)

Tableau n°3 : temps de travail mensuel non rémunéré consacré à l'évaluation et au suivi des protocoles

Temps de travail mensuel des différents membres	Président	Vice-président	Secrétaire du bureau	Trésorier	Autres membres du bureau	Autres membres du CCPPRB	Autres (1)
Temps de débat collectif	(2)	(2)	(2)	(2)	(3)	(3)	
Temps d'instruction et de suivi des dossiers (4)							
Temps de travail des rapporteurs si non rémunérés							
Temps consacré à la gestion du CCPPRB (5)							
TOTAL							

(1) contributions bénévoles de personnes ne faisant pas partie du CCPPRB, par exemple des avis d'experts

(2) temps de séance plénière des membres du CCPPRB. Ne pas remplir si les membres du CCPPRB perçoivent des jetons de présence.

(3) : Préciser le nombre de personnes concernées : ex : (3 heures) x (8 membres en moyenne). Ne pas remplir si les membres du CCPPRB perçoivent des jetons de présence.

(4) Lecture des dossiers, attribution aux rapporteurs, recherche d'un expert du domaine, rédaction des avis, contacts divers avec les investigateurs et promoteurs, etc.. Concerne a priori plus particulièrement les présidents et vice-présidents des comités

(5) Il s'agit de la gestion administrative et financière du comité: management des personnels affectés, établissement des budgets, encaissements de recettes, paiement des factures et gestion des comptes bancaires. Concerne a priori surtout le trésorier du CCPPRB

Tableau n° 4 : Dépenses financées par la subvention ministérielle
(joindre le compte de résultat 2004 et le BP 2005)

Dépenses de fonctionnement	Dépenses 2004	BP 2005
Rémunérations (personnels salariés)		
Indemnités : -jetons de présence -rapporteurs -experts		
Frais de déplacement		
Locaux (loyers et assurances)		
Eau-Chauffage-électricité		
Frais d'entretien des locaux		
Frais d'expédition		
Frais de communication		
Matériels et logiciels informatiques (1)		
Mobilier (1)		
Frais de restauration		
Honoraires comptables		
Autres (2)		
Total		

frais d'amortissements annuels

par exemple : frais d'abonnements, de formation, de congrès..

Dépenses d'investissement	Dépenses 2004	BP 2005
Achat de matériels et mobiliers (3)		

(3) coût d'achat des biens acquis en 2004 et prévisionnel 2005

1.13 Les coûts de gestion des projets de recherche par comité

Tableau 15 Les coûts unitaires de gestion des projets de recherche en 2004 selon les CCPPRB

CCPPRB	total charges	NRB 04	coût RBM*	Coût salarial*	Coût rapporteur*	coût locaux*	coût déplacement	coût expédition
Strasbourg	101 245	91	1 113	896	112	47	14	2
Bordeaux A	74 736	61	1 225	803	33	0	79	2
Auvergne	51 846	39	1 329	981	140	29	44	14
Bourgogne	25 179	41	614	354	115	0	44	17
Brest	40 738	32	1 273	685	112	81	109	41
Tours	28 160	34	828	403	181	30	56	15
Reims	19 760	6	3 293	1 038	0	227	120	150
Franche-Comté	24 818	31	801	406	119	42	64	16
Cochin	116 253	88	1 321					
St Germain	60 998	48	1 271	502	375	129	13	18
Créteil H.	40 700	28	1 454	911	257	66	0	71
Mondor								
Pitié-Salpêtrière	162 196	121	1 340			782		
St Antoine	53 490	34	1 573	976	340	84	0	13
Hôtel Dieu	55 228	27	2 045	1 057	467	126	0	19
Aulnay	55 262	31	1 783	1 097	255	116	0	48
Kremlin-Bicêtre	88 961	64	1 390	581	0	19	71	149
Necker	51 290	48	1 069	681	186	153	0	11
B-B / A. Paré	81 307	77	1 056	537	241	31	16	24
St Louis	66 272	69	960	397	169	55	15	8
Versailles	34 800	39	892	321	174	97	87	0
Broussais-HEGP	38 168	60	636	483	20	62	0	0
Montpellier	58 033	83	699	294	193	55	20	0
Nimes	30 006	30	1 000	813	120	64	0	15
Limoges	22 403	18	1 245	843	0	7	107	0
Nancy	42 734	60	712	438	76	24	33	18
Toulouse 1	76 825	50	1 537	799	345	25	36	0
Toulouse 2	44 688	29	1 541	939	222	63	36	0
Lille	30 000	81	370	62	111	21	0	0
Rouen	51 060	34	1 502	751	261	278	33	0
N° 2 Nantes	57 460	81	709	516	200	0	18	11
N°1 Angers	34 015	28	1 215	796	100	133	64	0
Picardie	52 480	23	2 282	1 739	0	190	174	0
Poitou-Charentes	60 998	45	1 356	535	400	138	13	19
Marseille 2	39 022	74	527	226	134	43	2	0
Nice	80 640	57	1 415	823	56	66	37	3
CRLCC Berard	52 530	68	773	649	85	0	8	0
Lyon B	64 010	74	865	455	165	8	39	13
Rh-Alpes -Loire	28 627	28	1 022	856	63	0	34	9
Grenoble 2	44 168	75	589	403	83	0	27	6
Total 39 comités	2 141 10	20	1 07					
38 comités	2 04 853	1919	1 05	60				
37 comités	1 862 657	198	1 06	598	157	53	30	15

Source : enquête financière de la mission et données d'activité 2004 transmises à la DGS (reprise des données 2003 à défaut)

Le tableau ci-dessus retrace les coûts unitaires de gestion des projets de recherches selon les comités en 2004. Il doit être interprété avec précaution, les données tirées de l'enquête ne présentant pas toutes les garanties de fiabilité nécessaires⁶³.

Il permet toutefois de mettre en évidence la grande hétérogénéité des coûts de gestion des comités autour d'un coût moyen unitaire d'environ 1070 euros en 2004, sans corrélation évidente avec le niveau d'activité.

Cette hétérogénéité concerne d'une façon générale tous les postes de dépenses des comités.

Les coûts unitaires des frais d'expédition, des frais de déplacement des membres ou encore des frais d'expertise comptable et d'assurance apparaissent ainsi très variables alors qu'on s'attendrait à des écarts plus faibles pour ce type de charges plus directement dépendantes du niveau d'activité. Cela s'explique par les pratiques très disparates des comités qui ne disposent de toutes façons ni de coûts standard de référence sur lesquels s'appuyer ni des compétences internes nécessaires pour optimiser leur gestion.

Pour les coûts unitaires liés aux locaux (frais de location, dépenses de fluides, dépenses d'entretien), la variabilité des coûts reflète les disparités des situations faites aux comités par les gestionnaires des hôpitaux d'accueil (*cf.* tableau ci-après).

Les coûts salariaux, proches en moyenne de 610 euros constituent plus de la moitié des dépenses des comités. Si on y ajoute les dépenses d'indemnisation des rapporteurs, on atteint les trois quarts environ des dépenses totales

Si les coûts unitaires des rapporteurs sont à prendre au cas par cas avec réserve, ils retracent néanmoins globalement la diversité des pratiques que la mission a pu vérifier dans les comités visités (nombre de rapporteurs par projet, taux d'indemnisation, appel à l'expertise externe etc.)

Les dépenses informatiques des comités sont également très variables : il est intéressant de noter toutefois que la majorité des comités procède actuellement à des dépenses d'équipement dans ce domaine, avec des modalités d'amortissement disparates. C'est dans ce domaine que les comités tireraient sans doute le plus profit d'une mutualisation rapide, pour des raisons tant d'homogénéité et de compatibilité des matériels que d'optimisation des coûts.

Enfin, il convient de compléter ces éléments par la prise en compte des « coûts cachés » des comités (*cf.* ci-après note relative aux coûts cachés des comités)

⁶³ Du fait de l'absence de cadre comptable et de règles d'imputation, les données fournies par les comités pour les différents postes de charges ne sont pas toujours homogènes, en particulier pour les dépenses d'indemnisation des rapporteurs, agrégées dans certains cas avec les indemnités de déplacement.

1.14 Les « coûts cachés » de fonctionnement des comités

Tableau 16 Bilan 2004 Dépenses des CCPPRB prises en charge gratuitement par les CHU

COMITES	locaux	Chauffage électricité gaz-	Entretien locaux	Frais expédition	Tél et fax	Mobilier	Matériel informatique
Alsace	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Bordeaux A	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non	Non
Bordeaux B	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Non	non
Auvergne	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Bourgogne	Oui ⁶⁴	Oui	Oui ⁶⁵	Non	Non	Non	Non
Brest	1 salle de réunion ⁶⁶	Non	Non	Non	Non	Non	Ordinateur+ Imp.
Centre	Oui ⁶⁷	oui	Oui	Non	Non	Non	Non
Champagne-Ardennes	Non	Non	?	Non	Non	Non	Non
Franche-comté	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Saint Germain en Laye	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Paris Cochin	Oui	Oui	Non	Non	Non	Oui	?
Créteil Henri-Mondor	1salle de réunion	oui	Non	Non	Non	Non	non
Paris Saint Antoine	Non	Non	Non	Non	Non	Non	non
Paris Hôtel-Dieu	Oui	Oui	Non	Oui ⁶⁸	oui ⁶⁹	Non	Non
Paris Saint-Louis	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Aulnay-sous-Bois	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Paris Bicêtre	Oui ⁷⁰	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Paris Necker Enfants-Malades	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Boulogne Ambroise Paré	Oui ⁷¹	non	Non	Non	Non	Non	Non
Versailles	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Montpellier Saint Eloi	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Nîmes	Non	Non	Non	?	Oui	?	?
Limousin)	Oui	Oui	Non	Non	Abonnemt.	Oui	non
Lorraine	Non	Non	Oui	En partie	Oui	En partie	non
Toulouse 1	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non
Toulouse 2	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non
Nord Pas de Calais	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Haute-Normandie)	Non	Non	Non	Oui ⁷²	Non	Non	Non
Pays-de-la-Loire 1 (Angers)	Non	Non	Non	Oui	Oui	Non	non
Pays-de-la-Loire 2 (Nantes)	Oui	Oui	Oui	A moitié	Oui	Oui	non
Poitou-Charentes	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Marseille 1	Non	Oui	Oui	Oui ⁷³	Non	Non	Internet
Marseille 2	Non	Oui	Oui	Oui ⁷⁴	Non	Non	Internet
Nice	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Lyon CRLCC	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Non
Lyon A	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non
Rhône-Alpes-Loire	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non
Grenoble 2	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non	En partie

Source : enquête financière de la mission

⁶⁴ I bureau financé par la faculté de médecine et 1 salle de réunion financée par la fac

⁶⁵ financé par faculté de médecine

⁶⁶ 1 fois par mois

⁶⁷ secrétariat + salle de réunion + archives

⁶⁸ avantage estimé à 2000 euros par le comité

⁶⁹ avantage estimé à 1000€ par le comité

⁷⁰ 50m2, avantage évalué à 12500€ /an par le comité

⁷¹ avantage estimé à 500€ par le comité+ salle de réunion

⁷² avantage estimé à 2600€ par le comité

⁷³ complété par appel CCPPRB à une messagerie privée

⁷⁴ complété par appel CCPPRB à une messagerie privée

1.14.1 L'enquête établit l'importance de la participation des CHU au financement de la fonction locaux des CHU, mais aussi sa variabilité.

Au total, 17 comités sur 38 bénéficient de la gratuité des locaux et des fluides, soit 45% et un peu moins soit un tiers des charges d'entretien. Environ un comité sur cinq ne se voit pas facturer non plus ses frais d'expédition, et ses frais de téléphone ou télécopie.

De plus, pour les comités qui paient ces dépenses au CHU, les conventions sont en général anciennes, les règlements étant forfaitaires et n'ayant pas été revalorisés depuis plusieurs années.

Les comités ne disposent pas d'éléments leur permettant de valoriser ces avantages, *a priori* très variables en fonction de la qualité des locaux et de leur localisation. On ne trouve pas non plus d'éléments directement utilisables dans les données de comptabilité analytique hospitalière.

1.14.2 L'essentiel des «coûts cachés» de fonctionnement des CCPPRB réside dans les facilités d'hébergement qui leur sont accordées par les CHU d'accueil.

Une proportion importante de CCPPRB bénéficie encore de la gratuité totale des locaux occupés. Et dans la plupart des cas, les loyers payés au CHU, au demeurant très variables, paraissent sensiblement sous-évalués. Il est évidemment difficile de valoriser l'avantage dont ils bénéficient de ce fait, et on peut hésiter sur la méthode : faut-il partir de la valeur moyenne des loyers que le CPP aurait à payer pour se reloger sur le marché ou à l'inverse s'appuyer sur les données relatives aux coûts des locaux dans les hôpitaux pour les estimer ?

La mission considère que c'est plutôt cette deuxième hypothèse qui doit être retenue dans la mesure où le risque financier le plus probable pour les CPP n'est pas que les hôpitaux reviennent sur le principe de cet hébergement mais qu'ils veuillent le facturer à son coût réel.

Dès lors, faute de disposer d'éléments plus précis sur les coûts de la fonction logement dans les hôpitaux, la mission a considéré qu'elle pouvait procéder à une première estimation en alignant pour un tiers des hôpitaux le coût des loyers sur la valeur maximale relevée soit environ 10 000 euros, et pour les deux autres tiers sur la valeur la plus fréquente dans le haut de la fourchette, soit 6000 euros.

Sur ces bases, le coût d'hébergement s'élèverait à 352 000 euros pour l'ensemble des CPP ((16 x 10 000) + (32 x 6000)) Avec un coût qui se situe aujourd'hui aux alentours de 195 000 euros, l'avantage financier serait de l'ordre de 260 000 euros.

Sa réintégration dans la base budgétaire actuelle aboutirait selon cette estimation à la majorer d'environ 10%. Il paraît raisonnable de la porter à 12-13% pour tenir compte des pratiques de sous-facturation actuelles des hôpitaux qui pourraient être remises en cause.

1.14.3 Les autres avantages financiers accordés par les hôpitaux ont au total un coût financier nettement plus modeste.

En effet la proportion d'hôpitaux qui ne les facturent pas aux CCPPRB est bien moindre.

Ils concernent principalement l'affranchissement des courriers et les dépenses de communication (téléphone et Internet). Enfin, pratiquement tous les CCPPRB bénéficient d'une forme d'assistance informatique et bureautique de l'hôpital.

Rapportés à la dotation de base des CCPPRB, ces divers avantages ne devraient pas représenter beaucoup plus qu'un ou deux pour cent de la dotation de base.

En cumulant ces divers avantages, on aboutit à une fourchette potentielle de progression de la base budgétaire des CCPPRB de l'ordre de 13 à 15 %.

1.15 La fonction autorité compétente de la DGS

1.15.1 Champ couvert

Les demandes des investigateurs en matière de recherche biomédicale recourant à l'expérimentation sur des personnes volontaires ou malades concernant la physiologie, la physiopathologie, la génétique et l'épidémiologie doivent être adressées au ministre de la santé, via la DGS.

1.15.2 Principales caractéristiques des demandes de recherche reçues par la DGS

1.15.2.1 Volume d'activité

Dans l'ancien dispositif, l'essentiel de ces demandes s'inscrivait hors bénéficiaire individuel direct. La DGS traite environ 550 demandes par an pour des nouvelles recherches et 400 amendements pour des recherches déjà autorisées. Ces recherches représentent environ 30% des demandes enregistrées en France. Les 70% restant sont traitées par l'AFSSaPS.

Ces volumes traités sont décroissants ces dernières années pour les nouvelles demandes et croissants pour les amendements, comme en témoigne le tableau suivant.

Tableau 17. Evolution du nombre de nouvelles demandes et des amendements adressés à la DGS entre 2002 et 2004.

Année	promoteurs industriels	promoteurs institutionnels	Nombre de RBM
2002	132 (21%)	498 (79%)	630
2003	105 (19%)	450 (81%)	555
2004	96 (18%)	437 (82%)	533

Source : DGS/SDIC

Le nombre d'amendements aux recherches en cours déclarés est à l'inverse croissant : 496 en 2004 (soit + 14% par rapport à 2003 et + 28% par rapport à 2002).

1.15.2.2 Caractéristiques des promoteurs

Les promoteurs institutionnels sont les plus représentés par les recherches suivies par la DGS. En leur sein, les établissements de santé, notamment les CHU, constituent le premier promoteur, suivi par les industriels (21%)

Tableau 18. Typologie et évolution des principaux promoteurs entre 2002 et 2004

	2002	2003	2004
CHU	335 (53%)	279 (50%)	287 (54%)
<i>dont AP-HP</i>	<i>53 (8%)</i>	<i>44 (8%)</i>	<i>32 (6%)</i>
<i>dont AP-HM</i>	<i>35 (5%)</i>	<i>15 (3%)</i>	<i>27 (5%)</i>
CH/EPS	34 (5%)	30	30 (6%)
Association	9	32 (6%)	21 (4%)
ANRS	9	8	5
INSERM	23 (4%)	35 (6%)	32 (6%)
CNRS	43 (7%)	29 (5%)	31 (6%)
CEA	1	1	4
CNES	6	7	10
INVS	3	1	2
INRA	10	6	5
INRETS	4	2	2
INRS	5	5	1
Industrie	132 (21%)	105 (19%)	96 (18%)
Défense	8	8	2
Autres	8	7	5
Total RBM	630	555	533

Source : DGS/SDIC

1.15.2.3 Caractéristiques des recherches

Les études soumises sont ici principalement monocentriques (quatre études sur cinq). Elles concernent principalement la physiopathologie et la génétique.

Tableau 19. Typologie des principales recherches soumises à la DGS entre 2002 et 2004

Typologie	2002	2003	2004
physio / physiopath	58%	77%	66%
génétique	13%	17%	17%
stratégies thérapeutiques	13%	9%	12%
épidémiologie	8%	7%	6%
produits nutritionnels	6%	6%	7%
sciences du comportement	3%	3%	5%

Source : DGS/SDIC

Les disciplines médicales représentées sont assez variées, les trois premières sont la neurologie, l'endocrinologie et la cardiologie.

Tableau 20. Répartition des RBM soumises à la DGS par discipline entre 2002 et 2004.

	2002	2003	2004
neurologie	15%	15%	15%
endocrinologie	10%	10%	11%
cardiologie	9%	7%	6%
gastro-entéro hépato	7%	7%	8%
pneumologie	8%	6%	6%
cancérologie	11%	5%	8%
psychiatrie	6%	5%	5%
gynéco-obst	6%	4%	5%
rhumatologie	5%	3%	3%

Source : DGS/SDIC

1.15.3 Ressources

La DGS dispose de 2 médecins contractuels (respectivement 1 ETP et 0,1 ETP) et d'une secrétaire (0,8 ETP) pour gérer cette procédure. Le second médecin assure principalement une suppléance pendant les congés du premier. Le circuit signature implique également le chef de bureau et la sous-directrice, qui visent tous deux l'ensemble des décisions.

1.15.4 Procédure

L'instruction des dossiers repose principalement sur la secrétaire pour la partie administrative et le médecin contractuel plein temps. Elle n'a pas fait l'objet d'une procédure formalisée ni de l'établissement d'une grille de criticité.

L'instruction administrative vérifie la présence de pièces constitutives du dossier de demandes et conduit à la relance de l'investigateur en cas de dossier incomplet. Ces éléments sont saisis dans une base de données spécifique (*cf. infra*).

L'instruction technique est basée sur l'expérience clinique du médecin contractuel. En cas de difficulté, une confrontation est organisée en interne avec le second médecin. Parfois une expertise externe informelle est réalisée dans le réseau du médecin instructeur.

Les critères utilisés sont d'après le médecin instructeur, d'une part le respect des règles de base concernant l'information des personnes et de du recueil de leur consentement et d'autre part des critères de sécurité/criticité (population visée, nature des investigations, nature des produits, durée de la recherche et taille de l'échantillon notamment)

La DGS recourait jusqu'en 2001 à un réseau de médecins experts. Ce réseau n'a pas été reconstitué depuis, en l'absence d'accord du DGS de l'époque sur les nominations des épidémiologistes. Le sujet n'est plus abordé depuis 2002.

La procédure aboutit à trois types de réponse de la part de l'autorité compétente :

Accord simple avec création d'un numéro d'enregistrement, adressé par courrier.

Accord avec commentaires avec création d'un numéro d'enregistrement, adressé par courrier

Refus notifié sous forme d'un courrier de suspension. Dans ce cas aucun numéro d'enregistrement de l'essai n'est adressé à l'investigateur. Cette procédure suspend l'essai qui, dans l'ancienne réglementation pouvait démarrer après accord du CCPPRB, dès la notification à l'autorité compétente. Beaucoup d'investigateurs démarraient donc à ce stade.

Les principaux motifs de suspensions sont les non-respect de l'obligation d'information ou de recueil du consentement. Le nombre de suspension est faible, inférieur à 1% ces deux dernières années. Il n'existe pas de suivi systématisé des suites des suspensions et les dossiers sont mis « en attente ». A la demande de la mission, la DGS a repris l'ensemble des recherches biomédicales suspendues depuis 2002 pour étudier les suites données.

Tableau 21. Suites données aux recherches biomédicales suspendues par la DGS de 2002 à 2004.

	Suites données			Total
	Levée de suspension	Maintien de suspension	Non documenté ou en attente	
Suspension initiale	27	1	5	33
	82%	3%	15%	100%

Source : DGS, traitement mission IGAS

Les suspensions sont pratiquement toutes levées après réponse des investigateurs. Sur trois années, 1 seule suspension a été maintenue. A noter que plus de une suspension sur six est toujours en attente de réponse, sans procédure de relance en vue de classement par la DGS. En effet, il est vraisemblable que ces quatre des cinq suspensions correspondent de fait à un abandon du promoteur⁷⁵. Elles sont détaillées en annexe.

⁷⁵ Une des recherches biomédicales ne relevait pas de la loi Huriet (2004/0250)

1.15.5 Le délai moyen de traitement de la DGS

Il est actuellement compris entre 30 et 60 jours après réception du dossier à la DGS.

Tableau 22. Délai de production d'un enregistrement des dossiers de recherches biomédicales après réception à la DGS

Arrivée ---> enregistrement AC	2002	2003	2004
1 à 10 j	14%	13%	6%
11 à 20 j	31%	20%	24%
21 à 30 j	15%	13%	19%
31 à 60 j	25%	32%	49%
61 à 90 j	4%	17%	3%
91 à 120 j	3%	3%	0%
121 à 150 j	2%	0%	0%
151 à 180 j	1%	1%	0%
181 à 210 j	1%	0%	0%
211 à 240 j	1%	0%	0%
8 mois à 1 an	1%	0%	0%
1 an à 425 j	1%	0%	0%
Nombre recherche biomédicale	518	487	452

Source : DGS/SDIC

Il convient de relever que le délai de traitement de l'autorité compétente est un élément de la chaîne temporelle. Après l'accord du CCPPRB, le délai d'envoi par l'investigateur peut parfois être beaucoup plus long : si la moitié des dossiers sont adressés dans les 30 jours, plus de 10% des dossiers ne sont adressés qu'après 120 jours. Le tableau suivant détaille ces informations.

Tableau 23. Délai de traitement des demandes de recherches adressées à la DGS après l'accord des CCPPRB entre 2002 et 2004

Délai Avis ---> déclaration à l'AC	2002	2003	2004
1 à 10 j	19%	15%	17%
11 à 20 j	20%	18%	19%
21 à 30 j	15%	14%	14%
31 à 60 j	21%	27%	19%
61 à 90 j	7%	11%	12%
91 à 120 j	5%	5%	6%
121 à 150 j	3%	3%	2%
151 à 180 j	1%	2%	3%
181 à 210 j	2%	1%	1%
211 à 240 j	2%	0%	1%
241 à 270 j	2%	1%	1%
271j à 1 an	2%	1%	2%
1 an à 1044 j	1%	1%	3%
Nombre recherches biomédicales	592	503	501

Source : DGS/SDIC

1.15.6 Contrôle et inspection

Deux inspections ponctuelles ont été réalisées par les DRASS pendant la période sous revue 2000 – 2004, toutes deux en 2002 à la demande de la DGS : en Haute Normandie⁷⁶ et en Alsace⁷⁷. Toutes deux ont été motivées par le constat d'une absence de déclaration à la DGS après avis du CCPPRB.

Ces deux inspections n'ont pas mis en évidence de dysfonctionnements majeurs d'après les médecins inspecteurs, mais plusieurs dysfonctionnement ont été relevés sur l'une ou l'autre des inspections :

L'absence de traçabilité de la procédure d'information et recueil des consentements écrits des personnes, l'absence de déclaration dans le fichier national automatisé, l'absence de vérification de l'affiliation des patients à la sécurité sociale.

Des écarts au protocole de l'essai en matière de respect des critères d'inclusion et exclusion,

Des faiblesses dans le contrôle des données recueillies et dans l'archivage des données.

Enfin une sous déclaration des événements indésirables graves.

Par ailleurs, l'insuffisance du monitoring (réalisé uniquement pour les essais multicentriques), a été soulignée dans les deux cas.

Certains investigateurs et promoteurs mettent en place un comité de suivi de leurs recherches, qui repose sur une forme de « contrôle qualité interne ». Ceci concernerait environ la moitié des protocoles soumis dans le champ de compétence DGS, mais ces données ne sont pas aujourd'hui mesurées précisément.

Compte tenu de ces éléments et de la transposition de la directive à conduire, une demande d'inspection systématisée a été envisagée dès 2001 par la DGS pour le programme d'inspection des services déconcentrés 2002 animé par la MAFI. Elle a finalement été discutée en 2002, pour le programme 2003. Mais cette demande n'a pas abouti en raison d'un manque d'effectif à la DGS pour produire les outils requis et le report de ce programme est resté en l'état⁷⁸

Il n'existe pas aujourd'hui de programme de contrôle systématisé des recherches menées par les investigateurs dans le champ de la DGS.

⁷⁶ LECHANTEUR. Rapport d'inspection du CHU de Rouen, transmis à la DGS le 18 février 2003. 6 pages + annexes.

⁷⁷ MONTALVO & NEY-ZAHN. Rapport d'inspection menée à la demande de la DGS aux HU de Strasbourg sur le respect de la réglementation relative à la protection des personnes dans la recherche biomédicale transmis à la DGS le 13 juin 2002.

⁷⁸ Compte rendu réunion du 26 septembre 2002 de la MAFI « Le projet relatif à la réglementation sur la recherche biomédicale en France (RBM) (révision de la Loi Huriet du 20 décembre 1988 - transposition de la directive 2201/20/CE - Loi n° 2202-303 du 4 mars 2002) est reporté pour cause de manque d'effectif à la DGS mais pas abandonné. En liaison avec l'AFSSAPS un travail sur la méthodologie a d'ailleurs commencé. »

Ces constats amènent aujourd'hui deux types de questions :

1. L'exhaustivité des déclarations aux CCPPRB et à l'autorité compétente. Si la DGS n'écarte pas cette hypothèse, elle signale que la probabilité de non-déclaration est très faible dans son champ et que mis à part un signalement fortuit lors d'une enquête CNAM dans son champ de compétence⁷⁹, cela concernerait plutôt les recherches faites dans les domaines frontières.
2. La bonne application des protocoles par les investigateurs et le respect des règles d'information et de recueil du consentement des patients.

L'essentiel du dispositif visant à renforcer la sécurité des personnes se prêtant aux recherches en France repose pour la tutelle et dans le champ de la DGS, sur l'analyse *a priori* de la conformité aux obligations réglementaires par le CCPPRB d'une part et la DGS d'autre part. Le contrôle *a posteriori* n'est pas mené par la tutelle. Il existe par contre dans un certain nombre d'essais «un monitoring ou contrôle qualité interne » qui en suit le bon déroulement.

1.15.7 Effets indésirables

Les effets indésirables déclarés à la DGS ne sont pas aujourd'hui enregistrés et il n'existe donc pas données statistiques. Environ 350 déclarations sont faites par les promoteurs d'après la DGS. Ce nombre est stable dans le temps.

Elle relève que ces déclarations se concentrent sur certains promoteurs qui « déclarent tout ». Il n'existe pas d'étude sur des phénomènes de sous-déclaration éventuelle, notamment auprès des promoteurs ne déclarant aucun événement indésirable.

Chaque effet signalé est analysé par le médecin contractuel de la DGS. Il n'existe pas de procédure formalisée d'analyse ou de grille de criticité ni d'algorithme d'imputabilité.

La DGS n'a jamais analysé à ce jour qu'un événement qui lui était signalé pouvait être considéré comme imputable à la recherche. Elle rappelle aussi qu'aucun incident médico-légal ne lui a été rapporté à ce jour concernant son champ de compétence. Elle rapproche ces constats du fait que les essais menés dans le champ de compétence de la DGS sont en général peu critiques et comportent de ce fait peu de risques.

1.15.8 Système d'information

Il n'existait pas de d'enregistrement de l'activité « autorité compétente DGS » avant 2001. Ce point a notamment contribué aux critiques fortes de la DGS, dans le rapport parlementaire conduit par M. HURIEZ en 2000⁸⁰.

La DGS a depuis cette date, corrigé cette faiblesse et est en mesure de produire en routine un tableau de bord comportant les principaux indicateurs.

⁷⁹ Il s'agit d'une recherche non déclarée menée par un praticien rhumatologue.

⁸⁰ C HURIET Rapport d'information parlementaire au nom de la commission des affaires sociales du Sénat sur le fonctionnement des CCPPRB; n°267 ; séance du 5 avril 2001 ; 172 p.

Une base de donnée sous ACCES® a été développée par le médecin contractuel et fonctionne depuis le 1^{er} janvier 2002. Cette base partagée, comporte six tables principales qui permettent d'enregistrer et suivre les principales données nécessaires à l'activité : fichier des recherches, fichier des déclarations complémentaires, fichier des suspensions, fichier des promoteurs, fichier des CCPPRB, à noter que le fichier des événements indésirables n'est pas saisi. La maintenance de la base repose sur le médecin concepteur. Il s'agit d'une des faiblesses du dispositif. La DGS a mandaté récemment le conseil d'une société spécialisée afin de permettre l'évolution de cet outil (fonctionnalités et support de développement sous Informix) ainsi que le rattrapage du fond ancien à compter de 1999⁸¹.

Cette initiative apparaît tout à fait nécessaire et doit être menée à bien.

L'inscription dans le fichier national automatisé a été maintenue par la loi de 2004 pour certains types de recherches. L'application fonctionne toujours aujourd'hui avec une application vidéotext accessible par une interface de type MINITEL. Elle apparaît complètement obsolète. Sa refonte complète doit également être mise en œuvre par la DGS et SINTEL sans délais.

1.15.9 Evolution du rôle de l'autorité compétente de la DGS

La fonction même d'autorité compétente assurée par la DGS a été ré-interrogée à l'occasion de la préparation de la nouvelle loi⁸²⁻⁸³⁻⁸⁴.

La DGS estimait que l'instruction individuelle d'environ 500 dossiers par an ne relève pas du rôle normal d'une administration centrale. La mission IGAS partage ce jugement. Par ailleurs, il était soulevé que la division est génératrice de différences de doctrine, de procédures et d'interprétation de la loi.

Trois options ont été principalement soulevées.

La première visait à transférer la charge d'instruction à l'INSERM qui dispose d'une expertise conséquente, tout en conservant la formalisation juridique de l'acte d'autorisation à la DGS. Elle a été finalement abandonnée, notamment en raison du risque de conflit d'intérêt lié au statut de promoteur de l'INSERM.

La seconde option envisageait de confier la compétence complète à une agence. Un scénario d'agence dédiée aux recherches biomédicales a été esquissé, puis l'agence de Biomédecine envisagée mais récusée pour des motifs de champ des compétences « de base » trop éloigné hormis la génétique. Enfin, le renvoi à une grande agence englobant AFFSAPS et Biomédecine avait été également suggéré, avec le mérite d'un guichet unique bien que de réalisation probablement éloignée dans le temps.

⁸¹ Contrat du 9 septembre 2004 avec la société CONSULTIX

⁸² Note n°02-0757 du DGS pour le ministre de la santé sur le groupe d'expert sur les recherches biomédicales du 2 août 2002 ;

⁸³ Note n°02-1090 du DGS pour le ministre de la santé sur la révision de la loi HURIET-SERUSCLAT et la transposition de la directive 2001/CE concernant les essais cliniques sur les médicaments du 21 octobre 2002

⁸⁴ Note n°03-2590 du DGS au ministre de la santé sur le transfert des compétences du ministre chargé de la santé en matière de recherches biomédicales du 19 novembre 2003.

La dernière option envisageait le transfert de la compétence complète à l'AFSSAPS. Cette solution n'a pas été retenue non plus, notamment en raison d'une opposition de l'AFSSAPS qui a fait valoir aujourd'hui que son expertise porte d'abord sur les produits et qu'elle n'est pas en situation d'évaluer des recherches cognitives. La mission relève que ces arguments n'ont pas toujours emporté cette conclusion : l'AFSSAPS a accepté dans un premier temps la solution du guichet unique⁸⁵, avant de le récuser pour ces motifs ainsi que pour pouvoir faire face à la montée en charge de son rôle d'autorité compétente des seuls « produits de santé »⁸⁶.

La mission IGAS partage le point de vue de la DGS sur la nécessité d'offrir à terme un guichet unique en France pour les promoteurs de recherches biomédicales. L'AFSSAPS reste la solution la plus logique au regard de son expertise actuelle et devrait, avec des renforcements modérés, être en mesure de jouer ce rôle à terme.

⁸⁵ Note du directeur de l'AFSSAPS au DGS en date du 31 octobre 2002.

⁸⁶ Note du directeur de l'AFSSAPS au DGS en date du 25 février 2004.

1.15.10 Annexes

Tableau 24. Les recherches biomédicales suspendues entre 2002 et 2004, laissées sans suites et les observations de la DGS motivant leur suspension.

2002/0068	Prélèvement de moelle osseuse sternale normale pour étude des cellules primitives hématopoïétiques et des cellules stromales.
<p>Ce projet prévoit de réaliser des prélèvements de moelle osseuse chez des personnes vivantes à des fins de recherche biomédicale, la moelle osseuse faisant l'objet d'un traitement ex-vivo et n'étant pas réinjectée au donneur ou à un éventuel receveur.</p> <p>Le prélèvement de moelle osseuse à des fins de recherche scientifique n'est pas, en l'état actuel de la législation, autorisé par la loi. En effet, l'article L. 1235-2 du code de la santé publique dispose que la moelle osseuse est considérée comme un organe et l'article L. 1231-1 mentionne que le prélèvement d'organe sur une personne vivante, qui en fait don, ne peut être effectué que dans l'intérêt thérapeutique direct d'un receveur. Cette dernière condition n'étant pas remplie, cette recherche biomédicale ne peut être conduite.</p>	
2002/0323	Comparaison des effets de la prise modérée et régulière de Champagne et de vin rouge sur différents paramètres métaboliques chez la femme.
<p>Ce projet suscite de ma part des réserves majeures :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'affirmation selon laquelle une consommation de 34 grammes d'alcool par jour pour une personne de sexe féminin correspond à une consommation modérée contredit les données scientifiques actuelles qui définissent un seuil de risque pour la femme à partir d'un niveau de consommation de 20 grammes, soit l'équivalent de deux verres d'alcool par jour. Ce seuil est également repris par l'OMS qui le définit à 14 verres par semaine pour la femme et 21 verres par semaine pour l'homme. - La consommation d'une demi-bouteille de Champagne ou d'une demi-bouteille de vin correspond à quatre verres, ce qui représente 40 grammes d'alcool par jour. - Chez la femme, la consommation d'un seul verre d'alcool peut équivaloir à une alcoolémie de 0,30 grammes. L'affirmation selon laquelle la consommation prévue dans l'étude correspondrait à une alcoolémie de 0,50 grammes est donc inexacte. - Les niveaux individuels de sensibilité à l'alcool sont extrêmement variables et fonction de plusieurs paramètres : le rapport masse maigre/masse grasse, le métabolisme individuel (qui dépend lui-même de facteurs génétiques et hormonaux), et les modalités de consommation. - Le test de dépendance proposé " SAAST " ne correspond pas aux tests validés actuellement en France pour le repérage de l'usage nocif (DETA, AUDIT, DSM IV) et de la dépendance. 	

2002/0407	Etude d'un modèle cognitif des hallucinations dans la démence à corps de Lewy : existe-t-il des mécanismes communs aux hallucinations de la schizophrénie et de certains types de démences ?
<p>Ce dossier suscite de ma part des réserves majeures :</p> <p>En effet, il apparaît que cette recherche biomédicale prévoit la réalisation d'examens qualifiés de " neuro-imagerie " comportant notamment un examen tomodensitométrie cérébral.</p> <p>Cependant, le protocole se limite à une mention excessivement succincte de ces examens. S'agissant d'examens exposant à des rayonnements ionisants, il est nécessaire de fournir des données de justification et d'optimisation, avec une indication de la dosimétrie délivrée, exprimée en mSv, pouvant servir de contrainte de dose.</p> <p>De même, l'information donnée aux volontaires doit mentionner l'exposition à des rayonnements ionisants et le niveau d'irradiation délivrée.</p> <p>Par ailleurs, en ce qui concerne le consentement des personnes démentes sollicitées pour cette recherche, je m'interroge sur la réalité de son caractère libre, éclairé et exprès, tel qu'il est défini et requis par l'article L. 1122-1 du code de la santé publique. Pour les personnes qui sont sous un régime de protection légale, s'agissant d'une recherche biomédicale sans bénéfice individuel direct, le consentement du représentant légal autorisé par le conseil de famille.</p>	
2004/0250	Intérêt de l'éclosion assistée par laser lors de transferts d'embryons congelés dans le cadre de l'aide médicale à la procréation.
Etude ne relevant pas de la loi Huriot, à soumettre à la CNMBRDP	
2004/0327	Implication de la prolactine dans les pathologies mammaires bénignes.
Motivation non fournie.	

1.16 La fonction autorité compétente de l'AFSSAPS

1.16.1 Champ couvert

Les demandes des investigateurs en matière de recherche biomédicale recourant à l'expérimentation sur des personnes volontaires ou malades concernant les produits de santé doivent être adressées à l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSaPS).

Cette agence, dont la mise en place effective est intervenue en mars 1999, a succédé à l'agence du médicament en reprenant les missions. Elle est aujourd'hui compétente pour :

1. Les médicaments et les réactifs de laboratoire,
2. Les dispositifs médicaux,
3. Les produits sanguins,
4. Les produits cosmétiques,
5. Les organes, tissus et cellules,
6. Les produits de thérapie génique et de thérapie cellulaire, et produits d'origine animale
7. Certains produits diététiques spécialement destinés aux malades
8. Les produits thérapeutiques annexes, utilisés pour la préservation et le traitement des cellules, tissus, et organes,

En matière de recherche biomédicale recourant à l'expérimentation sur l'homme, seules les sept premières catégories de produits sont concernées. Certains de ces produits font déjà l'objet d'une autorisation expresse de l'agence : organes, tissus, cellules d'origine humaine, produits de thérapie cellulaire ou génique (Art.L1125-1 du CSP), l'utilisation thérapeutique d'organes ou de tissus d'origine animale (L1125-2 du CSP) et les médicaments ou dispositifs médicaux contenant des composants d'origine biologique humaine ou animale (L1125-3 du CSP).⁸⁷

Le nouveau régime issu de la loi d'août 2004 ne fait donc qu'étendre cette obligation à l'ensemble des sept premières catégories de produits. Toutefois, l'absence de réponse de l'agence dans un délai maximal de 60 jours équivaut à autorisation, alors qu'elle vaut toujours refus d'autorisation pour les produits antérieurement soumis à autorisation expresse⁸⁸.

⁸⁷ Le décret 2001-909 relatif à la thérapie génique et cellulaire établit depuis cette date, compte tenu des enjeux spécifiques de la recherche dans ces domaines, un régime d'autorisation expresse des essais. Il fixe ainsi une procédure générale d'instruction des demandes d'essais cliniques dans ce domaine restreint. Celle-ci reste inchangée par le projet de décret actuel, notamment en ce qui concerne les modalités d'instruction, évaluation et autorisation. Lorsque les essais portent sur un organisme génétiquement modifié, un dossier spécial d'évaluation des risques en matière de santé publique et d'environnement est demandé en supplément conformément aux directives 98/81/CE et 2001/18/CE.

⁸⁸ Les délais de réponses sont de 60 jours également pour les produits contenant des ingrédients d'origine animale mais de 90 jours pour ceux contenant des organismes génétiquement modifiés.

1.16.2 Principales caractéristiques des différentes demandes de recherche reçues par l'AFSSaPS

1.16.2.1 Volume d'activité

Dans l'ancien dispositif, l'essentiel de ces demandes s'inscrivait dans des expérimentations avec bénéfice individuel direct. L'AFSSaPS reçoit environ 1 500 demandes par an pour des nouvelles recherches et 2 500 amendements pour des recherches déjà autorisées. Ces recherches représentent environ 70% des demandes enregistrées en France. Les 30% restant sont traitées par la DGS.

Ces volumes traités sont stables ces dernières années pour les nouvelles demandes et croissants pour les amendements, comme en témoigne le tableau suivant.

Tableau 25. Evolution du nombre de nouvelles demandes et des amendements déclarés à l'AFSSaPS entre 2000 et 2004.

Unité Rebrb biomédt	2000	2001	2002	2003	2004
Médicaments y compris produits de thérapie cellulaire et génique et PSL*					
nouvelles recherches biomédicales		1 169	1 227	1 098	1 223
amendements		2 034	1 799	2 329	2 287
Dispositifs médicaux					
nouvelles recherches biomédicales		181	222	180	204
amendements		104	231	252	234
Cosmétiques					
nouvelles recherches biomédicales		74	81	71	67
amendements		5	15	16	13
total recherche biomédicale		1 424	1 530	1 349	1 494
total amendements		2 143	2 045	2 597	2 534

Source : unités AFFSaPS, synthèse mission.

*L'unité médicaments enregistre également l'activité des produits de thérapie cellulaire et génique et des produits sanguins labiles (PSL) cf. paragraphe procédure.

Les médicaments constituent, en volume, le principal secteur concerné, ils représentaient 80% des dossiers de nouvelles recherches biomédicales et 90% des amendements en 2004. A l'opposé, les recherches biomédicales en cosmétique ne représentent que 4% des dossiers et 1% des amendements.

L'agence déclare ne pas disposer d'éléments déterminants lui permettant de suspecter une sous déclaration de certains essais par les promoteurs. Ce phénomène ne semble pas ou très difficilement envisageable pour les médicaments⁸⁹, compte tenu des contraintes pesant sur les industriels du secteur. Il pourrait exister toutefois en cosmétologie⁹⁰ et sur certains dispositifs médicaux⁹¹.

⁸⁹ Cela pourrait peut-être concerner certaines phases IV, par difficulté d'interprétation de la loi, plus que par volonté délibérée de fraude.

⁹⁰ Le nombre de recherches biomédicales déclarées apparaît faible

⁹¹ Un seul cas a été observé par l'unité dispositifs médicaux.

1.16.2.2 Caractéristiques des promoteurs

La répartition entre les promoteurs institutionnels (environ 30%) et privés (70%) est inverse de celle observée dans le champ de l'autorité compétente DGS. Elle varie de plus beaucoup selon les produits et est plus ou moins concentrée⁹².

1.16.2.3 Caractéristiques des recherches

Les principales disciplines médicales concernées sont également différentes en fonction des produits :

- onco-hématologie (1/5), système nerveux central (1/6), pathologies cardiovasculaires (1/10) et anti-infectieux (1/10) sont les principales disciplines concernées dans le champ du médicament
- la cardiologie générale et surtout interventionnelle (1/4), la gastrologie (1/10) sont les principales disciplines concernées dans le champ des dispositifs médicaux

Les populations cumulées concernées par les essais déclarés une année donnée représentent entre 50 000 à 150 000 personnes. Entre 5 et 10% des essais selon les produits portent sur des catégories de personnes particulièrement protégées, notamment des mineurs.

1.16.3 Ressources

L'AFSSaPS a individualisé des unités dédiées en totalité ou en partie au traitement des demandes de recherche biomédicale, dans chacune de ses directions « produits » : direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques DEMPB (3 unités), direction de l'évaluation des dispositifs médicaux DEDIM (1unité), direction de l'évaluation de la publicité et des produits cosmétiques et biocides DEPPCB (pas d'unité individualisée). Une unité est également dédiée à l'inspection des essais cliniques dans la direction de l'inspection et des établissements (DIE).

Au total elle mobilise en 2005 une trentaine de postes ETP sur ce sujet, soit 3,4% de ses effectifs environ.

Tableau 26. Ressources dédiées principalement aux recherches biomédicales à l'AFSSaPS en 2005

	Secrétaire	évaluateur scientifique	TOTAL
Directions « Produits »			
Médicaments ⁹³	3,0 ETP	12,4 ETP	15,4 ETP
Produits biologiques	1,0 ETP	1,5 ETP	2,5 ETP
Produits sanguins labiles			Non individualisé
Dispositifs médicaux	1,0 ETP	3,0 ETP	4,0 ETP
Cosmétiques	0,1 ETP	0,9 ETP	1,0 ETP
Direction Inspection			
	1,0 ETP	7,0 ETP	8,0 ETP
Total	6,1 ETP	24,8 ETP	30,9 ETP

Source : Unités AFSSAPS Synthèse mission.

⁹² En cosmétologie par exemple, il n'existe pas de promoteurs institutionnels et 75% des essais relèvent de 3 promoteurs en 2003

⁹³ Equipe renforcée par des stagiaires de façon variable selon les périodes

1.16.4 Procédures

Il existait jusqu'en décembre 2004, un guichet unique recevant l'ensemble des demandes assuré par l'unité des essais cliniques de la direction de l'Evaluation des Médicaments et des Produits Biologiques (DEMPB⁹⁴). Depuis cette date, chaque unité reçoit et instruit directement ses essais à l'exception des produits biologiques et des produits sanguins labiles (PSL), qui appartiennent au même département que les médicaments et bénéficient encore de ce guichet.

L'instruction des dossiers repose pour partie sur les évaluateurs internes et pour partie sur des groupes d'experts extérieurs. Les étapes de l'instruction sont variables selon les produits.

L'instruction administrative vérifie la présence de pièces constitutives du dossier de demandes et relance l'investigateur en cas de dossier incomplet. Ces éléments ne sont saisis dans une base de données spécifique que pour les dispositifs médicaux à ce jour (*cf. infra*).

L'instruction technique est basée sur l'expérience des évaluateurs internes et des experts des différentes unités « produits »⁹⁵. Elle vise principalement à vérifier d'une part le respect des règles de base concernant l'information des personnes et du recueil de leur consentement et d'autre part des critères de sécurité des produits (toxicologique, allergies, virale...) et de criticité (population visée, nature des investigations, nature des produits, durée de la recherche et taille de l'échantillon notamment).

Deux procédures cohabitent aujourd'hui. Une procédure « ancien régime » déclarative et une procédure « nouveau régime » en phase pilote qui anticipe sur la base du volontariat des promoteurs, la procédure de double autorisation prévue par la loi d'août 2004.

La procédure ancienne n'a été formalisée que par l'unité en charge des essais cosmétiques (DEPPCB)⁹⁶. Elle s'appuie sur un précédent guide édicté en 1991 par la DGS.

La procédure de phase pilote est formalisée et diffusée depuis septembre 2004 pour les médicaments⁹⁷⁻⁹⁸ (DEMPB). Elle a été adaptée et diffusée fin 2004 pour les dispositifs médicaux (DEDIM)⁹⁹. Elle est en cours d'achèvement à la DEPPCB pour les essais interventionnels cosmétiques¹⁰⁰.

⁹⁴ Anciennement direction des médicaments et des produits biologiques (DEMEB)

⁹⁵ Des groupes de travail d'expertise thématiques et/ou des experts externes peuvent être mobilisés

⁹⁶ DLC Procédure opératoire standardisée COS/ORG/0010 version n°2 du 17 juillet 2003 « Gestion d'un dossier de déclaration d'intention d'un essai clinique portant sur des produits cosmétiques 12 pages. Les cosmétiques relevaient avant la modification de l'organigramme de l'agence de 2004, de la direction des laboratoires et des contrôles (DLC).

⁹⁷ Deux procédures ont été rédigées : en novembre 2003 pour les essais de phase I, avec généralisation en mai 2004 pour les phases II, III et IV, la thérapie cellulaire et la thérapie génique.

⁹⁸ DEMPB. Informations et procédure concernant la phase pilote d'évaluation par l'AFSSAPS d'essais cliniques de médicaments débutant après le premier mai 2004. Version 2.0 du 21 septembre 2004. 26 pages + annexes

⁹⁹ DEDIM. Phase pilote d'évaluation par l'AFSSAPS d'essais cliniques de dispositifs médicaux. Version n°1 du 21 décembre 2004. 19 pages + annexes.

¹⁰⁰ DEPPCB. Procédure opératoire standardisée. Projet de version n°1 en cours de validation du 31 mars 2005. Gestion de la phase pilote d'évaluation des dossiers de demande d'essai clinique pour les produits cosmétiques. 30 pages.

La mission a noté l'effort particulier de cette direction pour définir précisément les champs d'application de la loi et ce qui relève des essais interventionnels ou non, compte tenu d'un champ d'intervention plus récent et beaucoup moins balisé que sur le médicament¹⁰¹.

L'instruction des lettres d'intention des essais adressées par les promoteurs à l'agence a été jusqu'à présent variable : pour tous les produits à l'exception des médicaments, les unités ont procédé à l'examen de la totalité des protocoles qui leur étaient soumis. Pour les essais les plus nombreux, portant sur les médicaments, ceci n'a été fait avant la phase pilote actuelle, que pour environ un tiers des recherches biomédicales déclarées. N'étaient auparavant examinés complètement que les dossiers présentant des « points d'accroche » particuliers, notamment : sécurité virale, médicament déjà connu comme « à problème » au sein de l'unité, population vulnérable, médicament nouveau ou pas, connu ou pas dans l'unité. Le groupe d'expert sur les recherches biomédicales portant sur les médicaments (GEEC) n'a ainsi été saisi « que » sur 23 dossiers lors de huit séances en 2003. Les autres dossiers étaient seulement enregistrés.

L'enjeu d'un examen systématique issu de la nouvelle loi est donc majeur pour le secteur essais cliniques médicaments. C'est notamment pourquoi l'agence a formalisé sa phase pilote dans ce secteur dès 2003-2004. L'offre de phase pilote est opérationnelle depuis septembre 2004. La montée en charge est aujourd'hui satisfaisante : en avril 2005, plus du tiers des nouveaux dossiers d'essais médicaments était instruit dans le cadre de la procédure pilote¹⁰² et les deux autres tiers selon l'ancienne procédure. On peut penser que l'agence sera en mesure de faire face à sa nouvelle mission, lorsque les décrets d'application de la loi et les arrêtés seront pris d'ici la fin 2005.

La procédure a abouti à trois types de réponse de la part de l'autorité compétente ces dernières années :

- Accord simple avec création d'un numéro d'enregistrement, adressé par courrier.
- Menace de suspension avec lancement d'une procédure contradictoire en vue d'une mise en conformité.
- Suspension. Dans ce cas aucun numéro d'enregistrement de l'essai n'est adressé à l'investigateur. Cette procédure suspend l'essai qui, dans l'ancienne réglementation pouvait démarrer après accord du CCPPRB, dès la notification à l'autorité compétente.

¹⁰¹ DEPPCB. Projet de recommandations relatives aux essais cliniques portant sur des produits cosmétiques entrant dans le champ d'application de la loi Huriet. Version du 21 février 2005. 14 pages + annexes.

¹⁰² Surtout des phases 3 (53% sur la période mai 2004-avril 2005)

1.16.5 L'agence est amenée à suspendre quelques recherches biomédicales chaque année.

Tableau 27. Evolution des menaces de suspensions et des suspensions réalisées en 2002 et 2003 selon les produits par l'AFSSaPS.

	suspensions envisagées		suspensions réalisées	
	2002	2003	2002	2003
Médicaments	47	19	28	9
Dispositifs médicaux	0	1	6	1
Cosmétiques	aucune	aucune	aucune	aucune
Total	47	20	34	10
% total recherches biomédicales*	3%	1%	2%	1%

Source : AFSSaPS.

* L'ordre de grandeur est juste, mais certaines suspensions confirmées peuvent dans le domaine du médicament concerner plusieurs essais.

Le nombre de suspension confirmé reste faible au regard du nombre de recherches biomédicales déclarées.

1.16.6 Le délai moyen de traitement de l'AFSSAPS

Les délais n'ont pas été mesurés dans le cadre de l'ancienne procédure faute, notamment de système d'information adéquat, à l'exception de ceux concernant les dispositifs médicaux. Les délais de réponse médians sont dans ce secteur de 84 jours, avec des écarts allant de huit jours à plus d'un an.

La nouvelle procédure instaurée par la phase pilote vise chaque fois que cela sera possible des objectifs de traitement plus courts que les délais réglementaires.

Tableau 28. Délai de traitement prévisionnel de la phase pilote

	minimum	maximum
Médicaments		
phase 1 et dossiers allégés	14 jours	30 jours
Phase 2 ou 3	30 jours	60 jours
Dispositifs médicaux		
dossiers allégés	14 jours	30 jours
autres dossiers	30 jours	60 jours
Cosmétiques	30 jours	60 jours

Source : AFSSaPS. Protocoles phase pilote. Synthèse : mission

1.16.7 Contrôle et inspection des recherches biomédicales

La direction des établissements et des inspections (DIE) de l'agence programme chaque année un contrôle des recherches biomédicales. Deux types de contrôles sont réalisés :

- Contrôle de la qualité des données produites notamment en vue des procédures d'autorisation de mise sur le marché (AMM)
- Contrôle des éléments relatifs à la protection des personnes.

Par ailleurs, la DIE réalise, hors programmation, un certain nombre de contrôles.

Le programme est bâti par la DIE après rencontre avec l'ensemble des directions « produits » de l'agence et donne lieu à un document annuel établissant le bilan des contrôles écoulés et la programmation à venir.

Les critères de choix reposent d'une part sur le volume des essais en cours (prédominance du médicament) et sur la nature des promoteurs : les promoteurs institutionnels concentrent certains problèmes par insuffisance de moyens et/ou monitoring, par méconnaissance de la réglementation et sous déclarent certains effets indésirables graves ; les petits promoteurs privés sont aussi plus fragiles (ex monitoring de certains essais par les délégués médicaux).

La DIE réalise entre 50 et 60 dossiers de contrôle chaque année pour 40 à 50 missions. Entre 10 et 15 missions ont lieu à l'étranger.

Tableau 29. Evolution du nombre de contrôles effectués par la DIE en matière de recherches biomédicales de 2001 à 2004

Nombre de dossiers	2001	2002	2003	2004
Missions programmées	21	27	32	34
<i>dont recherches biomédicales en France (programme 2)</i>	10	17	18	16
Dossiers sans missions programmées	29	27	20	32
Total	50	54	52	66

Source : AFFSaPS DIE. Retraitement mission IGAS

Les premiers contrôles datent de 1997 et portaient sur le médicament. Depuis, l'Agence a été amenée à élargir son champ aux dispositifs médicaux et aux cosmétiques, mais le thème du médicament reste en 2004, prédominant avec 82% des dossiers contrôlés dans le cadre du travail annuel programmé.

Tableau 30. Répartition des thèmes de contrôle par produit dans l'activité des missions programmées de l'Agence en 2004

nombre de dossiers en 2004	nombre de dossiers médicament	Nombre total de dossiers	
programme 1	14	14	100%
programme 2	10	16	63%
programme 3	4	4	100%
	28	34	82%

Source : AFFSaPS DIE. Retraitement mission IGAS

L'agence a également structuré sa méthode ces dernières années :

- En précisant qualitativement pour chaque inspection les thèmes vus ou pas et l'existence de problèmes constatés (2001)
- En graduant ses observations: A mineure, B majeure et C critique. Six grandes catégories sont aujourd'hui utilisées : (médicament et traitement ; aspects éthiques, aspects réglementaires, conduite de l'essai, documentation de l'essai et qualité des données). Chaque catégorie repose sur 3 à 7 sous catégories (2002)
- En harmonisant la classification de ses observations (2003)
- En intégrant ces données graduées dans la conclusion du rapport d'inspection (2004)

Les principales observations ont fait l'objet d'une présentation récente devant les inspections d'autres agences européennes. L'étude porte sur 56 dossiers sélectionnés parmi 97 missions menées entre 2001 et 2003¹⁰³.

Les observations majeures portant sur les aspects éthiques et réglementaires (catégorie 2 et 3) représentent respectivement 25% et 24% des contrôles et les observations critiques sur 9% et 5% des contrôles.

Concernant les aspects éthiques, les principales observations portent (tous grades d'observation confondus):

- Sur l'information et le recueil consentement du patient, jugés inadéquats ou défectueux pour 78% des observations concernées (51/65). Ex : nouvelle notice d'information et de recueil de consentement non soumise au comité d'éthique¹⁰⁴, documents d'information du patient signés par l'investigateur à la place du patient, consentements du patient manquants...
- Sur une soumission inappropriée aux comités d'éthique dans 30% des observations concernées (16/36). Ex : des investigateurs et des sites de recherche non signalés au comité d'éthique, un membre du comité d'éthique non indépendant du promoteur...
- Enfin sur un défaut de protection des données personnelles dans 13% des observations concernées (7/52) Ex : Anonymisation insuffisante des données transmises au promoteur.

Concernant les aspects réglementaires, les principales observations portent tous grades d'observation confondus :

- Sur une soumission inappropriée aux autorités compétentes dans 77% des observations concernées (27/35). Ex : absence de déclaration à l'autorité compétente, absence de notification des effets adverses sévères, modification substantielle du protocole non resoumise aux autorités compétentes.
- Des conditions de démarrage d'essai non conformes dans 44% des observations concernées (16/36).

¹⁰³ P.H. BERTOYE. Inspection findings 2001-2003. Présentation Powerpoint.

¹⁰⁴ Il s'agit d'un terme générique qui correspond en France aux CCPPRB, aux Etats Unis aux Institutional Reviews Boards (IRBs).

La DIE relève aujourd'hui plusieurs points critiques en matière de conduite des recherches biomédicales en France.

- Il existe des observations de recherches biomédicales non déclarées menées en France, mais l'Agence n'en a jamais fait jusqu'à présent un sujet de surveillance et de contrôle spécifique.
- Il existe des problèmes de recueil de consentement et de modalités d'information des personnes se prêtant aux recherches biomédicales. En matière d'essai pédiatrique, on a souvent le consentement d'un seul des deux parents.
- Il existe des écarts dans la conduite de l'essai par rapport au protocole
- Ces déviations seraient fréquentes en France, sans toutefois avoir des conséquences potentielles sur la santé des personnes.
- Il existe parfois une mauvaise traçabilité des médicaments rendant impossible la mesure des doses prises. Ceci menace la sécurité des personnes.
- Il peut exister des problèmes de conduite frauduleuse dans certains essais : inventions de cas ou d'observations. Ce dernier cas, transmis par les promoteurs contre l'un de leurs investigateurs, a donné lieu à condamnation pour faux, usage de faux et escroquerie¹⁰⁵.

A la suite de ses inspections ou sur requête d'un tiers (DDASS, promoteur contre investigateur) l'agence a été conduite dans les cas les plus graves à transmettre dix dossiers au tribunal de grande instance depuis 1996. Elle a été par ailleurs sollicitée par les parquets sur trois autres dossiers. Six dossiers parmi les dix transmis se sont soldés par un classement sans suite ou par une absence de condamnation. Un dossier est en instance. Parmi les trois dossiers ayant donné lieu à condamnation, on relève des amendes et de la prison avec sursis voire ferme pour le cas signalé ci-dessus.

Au total, il existe un contrôle en matière de recherches biomédicales à l'AFSSAPS depuis 1997 qui porte sur une soixantaine de dossiers en 2004. L'agence a progressivement mis en place des outils d'analyse afin d'homogénéiser ses contrôles. Les principaux motifs de non-conformité sont aujourd'hui connus et recourent les constats faits par ailleurs sur les faiblesses des investigateurs français.

La DIE relève qu'il serait utile d'intensifier aujourd'hui sa politique de contrôle programmé à l'étranger et en France afin d'atteindre une centaine de dossiers contrôlés par an, répartis sur toutes les phases de développement (1/3 pour phases 1 & 2 ; 1/3 pour phase 3 et 1/3 pour phase 4). Ceci nécessite de renforcer les équipes d'inspecteurs pour ce faire.

En France, le contrôle pourrait porter sur deux axes :

- L'exhaustivité des déclarations
- Le contrôle du déroulement des essais

La DIE relève qu'il est nécessaire d'inciter les promoteurs, notamment institutionnels, à poursuivre le développement de leur contrôle de qualité interne.

¹⁰⁵ Affaire M. transmise au TGI de Marseille le 28/04/2000

1.16.8 Effets indésirables

Les effets indésirables graves déclarés à l'agence ne sont plus aujourd'hui enregistrés dans une base unique, telle qu'elle existait sous ACCESS jusqu'en 2003¹⁰⁶. Il est prévu d'intégrer ces déclarations dans la base générale de pharmacovigilance de l'agence, mais ce chantier n'est pas considéré comme prioritaire et chaque évaluateur saisit aujourd'hui sous EXCEL ses propres données. Entre 50 000 déclarations (en 2002) et 70 000 déclarations (en 2004) sont faites par les promoteurs à l'agence. Elles concernent principalement les médicaments. Les unités dispositifs médicaux et cosmétiques confirment la sous déclaration dans leur secteur.

Tableau 31. Evolution 2002-2004 et répartition des effets indésirables graves déclarés à l'AFSSaPS.

EIG déclarés	2002	2003	2004	Observations
Médicaments*	55 249	55 400	70 000	
Dispositifs médicaux	210	252	202	
Cosmétiques	-	-	-	1 seul EIG déclaré depuis 2000
Total	55 459	55 652	70 202	

Source : AFSSaPS. Synthèse mission IGAS * les données médicaments pour 2004 sont estimées.

Toutes les déclarations sont vues par les évaluateurs internes et aboutissent à des demandes d'informations complémentaires, de modifications de protocole, ou de la notice d'information voire des suspensions pour les cas les plus inquiétants en matière de médicament¹⁰⁷. Aucune suspension n'a été prononcée à ce titre pour d'autres produits.

1.16.9 Système d'information

L'agence doit conduire une transformation importante de son système d'information relatif aux essais cliniques au sein d'un chantier plus vaste de relance de refonte de l'ensemble de son schéma directeur informatique, pour lequel un appel d'offre sera prochainement lancé.

L'agence privilégie pour 2005 la mise en place d'un système d'information sur les essais médicamenteux¹⁰⁸ (BASEC pour Base Essais Cliniques) qui s'articulera sur la base européenne EUDRACT, dont la première version est ouverte depuis la mi-2004¹⁰⁹⁻¹¹⁰⁻¹¹¹. La directive impose en effet d'enregistrer tous les essais cliniques à partir d'un identifiant unique délivré par EUDRACT.

¹⁰⁶ Seuls les cas inattendus étaient saisis.

¹⁰⁷ Une suspension en 2003 sur 23 dossiers suivis, aucune sur 10 dossiers suivis en 2004.

¹⁰⁸ La première version de BASEC doit couvrir les médicaments et la thérapie génique et cellulaire, mais pas les produits sanguins labiles.

¹⁰⁹ European Commission. Detailed guidance on the European clinical trials database (EUDRACT Datatbase). April 2003. 24 pages

¹¹⁰ European Commission. Detailed guidance on the European clinical trials database (EUDRACT Datatbase). Amendement describing Deployment of EUDRACT Lot 1 for may 2004. 24 pages.

¹¹¹ European Commission. Annex to CT 5.1 describing Deployment of EUDRACT Lot 1 for may 2004. Core dataset. 8 pages.

Les bases de données sous ACCESS ou EXCEL seront progressivement abandonnées, lorsqu'elles ne le sont pas déjà pour migrer sur le nouveau dispositif en 2006 au plus tôt. Le raccordement se fera au niveau national, compte tenu que ces produits ne relèvent pas du dispositif Eudract qui ne concerne que le médicament.

La mission relève qu'il n'y a pas à ce jour de relations entre les deux autorités compétentes françaises pour harmoniser leurs procédures de déclaration.

Une base européenne fonctionne pour tout ce qui relève de la pharmacovigilance post mise sur le marché : EUDRAvigilance. Un module relatif aux essais cliniques devrait lui être ajouté d'ici la fin 2005. L'agence envisage de développer en France une base, reliée à EUDRAvigilance, ayant les mêmes fonctionnalités d'ici fin 2005. De façon symétrique, les bases de matériovigilance et la réactovigilance pourraient intégrer d'ici 2006, un volet « essais cliniques ».

L'agence a développé avec la phase pilote des dossiers identiques de soumission des essais cliniques devant l'agence et le CPP, pour les promoteurs qui devraient y gagner en facilité de construction.

La mission relève toutefois que cette première avancée ne s'est pas poursuivie à ce stade par un projet de système d'information partagé sur une partie du champ commun avec le réseau des futurs CPP.

1.17 **Note sur les questions soulevées par l'articulation des procédures d'autorisation CNIL/ CCTIRS dans le domaine des recherches en santé avec celles prévues par la loi Huriet modifiée par la loi du 9 août 2004**

Quelques précisions sur le **contexte juridique des activités du CCTIRS** (références: chapitre IX, articles 53 à 61 de la loi du 6 janvier 78 modifiée par la loi du 6 août 2004).

L'encadrement des traitements de données à caractère personnel dans le domaine des recherches en santé

Le champ: les traitements concernés dans le domaine des recherches en santé

Sont soumis aux dispositions de la loi du 6 janvier 1978 modifiée (autorisation CNIL) les **traitements de données à caractère personnel ayant pour fin la recherche en santé**

Plus précisément, entrent dans le champ d'application de la loi les projets de recherche biomédicale qui nécessitent d'une part le **recueil et la transmission à l'organisme de recherche de données directement ou indirectement nominatives** et d'autre part le **recours à des moyens organisés pour le traitement des données**.

Les données indirectement nominatives sont les informations susceptibles de permettre l'identification des personnes physiques soit par référence à d'autres fichiers ou listes nominatives (n° de téléphone, initiales, n° d'ordre renvoyant à une liste nominative..), soit par recoupement d'informations (par exemple date de naissance/commune de résidence/pathologie rare...

Le principe: la nécessité d'une autorisation de la CNIL et d'un avis préalable du CCTIRS

Le recueil et le traitement des données personnelles prévus par ces recherches nécessitent une **autorisation de la CNIL**. La procédure prévoit que les projets sont préalablement soumis à l'avis du CCTIRS; **cet avis concerne la méthodologie de la recherche, la nécessité du recours à des données nominatives et sa pertinence au regard de l'objectif du projet de recherche**. Le comité dispose d'un mois pour se prononcer, au-delà son avis est réputé favorable.

La possibilité d'une procédure simplifiée, qui bénéficie principalement aux recherches de la compétence de l'Afssaps

=> Une procédure simplifiée peut être mise en œuvre, et dans ce cas l'avis préalable du CCTIRS n'est pas requis

Cette procédure simplifiée concerne les catégories de recherches les plus usuelles dans le domaine de la santé, qui ne mettent pas en œuvre de données directement nominatives. La CNIL homologue alors des méthodologies de référence en concertation avec le CCTIRS, et l'organisme promoteur peut alors se limiter à adresser à la CNIL un engagement de conformité à l'une d'entre elles.

=> La procédure simplifiée concerne essentiellement les recherches loi Huriet gérées par l'Afssaps : Les documents édités par la CNIL précisent en effet qu'ont vocation à relever de la procédure simplifiée, les recherches biomédicales soumises aux dispositions de la loi Huriet qui portent sur les médicaments, les dispositifs médicaux et les autres produits de santé, ainsi que les recherches thérapeutiques qui utilisent la même méthodologie (de traitement des données).

Les recherches qui ne peuvent pas faire l'objet de la procédure simplifiée sont celles qui :

- font apparaître l'identité complète des personnes
- concernent des recherches de pharmacovigilance, des recherches épidémiologiques, pharmaco-économiques, comportementales ou des recherches génétiques¹¹²

L'approche de la CNIL revient semble-t-il dans les faits à faire le distinguo entre les recherches relevant de l'Afssaps qui peuvent faire l'objet d'une procédure simplifiée d'autorisation, et les recherches gérées par la DGS qui sont soumises à la procédure d'autorisation classique.

La nécessité d'une information préalable des personnes, mentionnant notamment leur droit d'opposition

L'article 57 de la loi CNIL prévoit que les personnes doivent être individuellement informées avant le traitement des données les concernant :

- de la nature des informations transmises
- de la finalité du traitement des données
- des personnes physiques ou morales destinataires de ces données
- de leur droit d'accès et de rectification
- de leur droit d'opposition

Le cas particulier des collections : des divergences entre la loi informatique et libertés et la loi de bioéthique

La loi informatique et libertés modifiée par la loi du 6 août 2004 précise enfin dans son article 56 que « dans le cas où la recherche exige le recueil de prélèvements biologiques identifiants, le consentement éclairé et exprès des personnes concernées doit être obtenu préalablement à la mise en œuvre du traitement des données.

En cas de changement substantiel de finalité des prélèvements, la loi informatique et libertés prévoit qu'il est possible de déroger à cette obligation d'information *en cas de difficulté de retrouver les personnes concernées*.

La loi bioéthique du même jour (6 août 2004) a quant à elle prévu que les **projets de collections d'échantillons biologiques** seraient soumis à l'avis d'une part d'un CCPPRB portant notamment sur « la qualité de l'information des participants, les modalités de recueil du consentement et la pertinence éthique et scientifique du projet », d'autre part à l'avis préalable du CCTIRS dans l'hypothèse d'une décision d'opposition, de suspension ou d'interdiction concernant une collection.

¹¹² Ces exclusions étant vraisemblablement fondées sur la sensibilité supposée des données considérées (génétiques, comportementales...), ou sur leur complexité méthodologique de traitement (recherches épidémiologique impliquant le traitement de multiples données personnelles). Mais on peut se demander alors à titre d'exemple pourquoi les recherches sur les médicaments destinés à traiter des pathologies mentales auraient vocation à relever de la procédure simplifiée.

L'article 7 de la loi de bioéthique prévoit également la possibilité de saisine des CPP en cas de changement substantiel de finalité des prélèvements. Les CPP doivent alors donner un avis sur la nécessité de vérifier ou non l'absence d'opposition des personnes initialement prélevées à la nouvelle finalité envisagée.

Il y a ainsi une contradiction manifeste entre les termes de la loi « CNIL » et celle des lois bioéthiques et santé publique sur ce point : dans la loi CNIL, l'obligation de vérifier l'absence d'opposition des personnes concernées peut être levée *en cas de difficulté pour retrouver ces personnes* ; dans la loi de bioéthique cette obligation n'est levée *qu'en cas d'impossibilité*, sinon elle ne peut être levée qu'après avis du CPP.

En conclusion, la loi du 6 août 2004 relative aux traitements des données à caractère personnel en matière de santé a modifié sur plusieurs points les dispositions de la loi du 6 janvier 1978. Elle soulève plusieurs questions relatives à la combinaison de ses dispositions avec celles issues des lois de santé publique et de bioéthique (1) et des questions spécifiques pour ce qui concerne les collections d'échantillons biologiques (2)

2. Les principales questions soulevées pour les recherches biomédicales et les pistes possibles

Pour les recherches en santé appelées à rester soumises à l'avis du CCTIRS (a priori les RBM relevant de la DGS + les recherches observationnelles et sur dossiers), il semble que la compétence d'examen du CCTIRS soit en partie redondante avec celle des CPP : le CCTIRS se prononce en effet sur la pertinence méthodologique de la recherche, ce qui implique qu'il se prononce notamment sur la nécessité du recours à des données personnelles et la pertinence des traitements qui vont être mis en œuvre par rapport à l'objectif de la recherche. Il paraît clair que l'évaluation des projets de RBM par les CPP va donc recouper au moins en partie l'examen fait par le CCTIRS.

A cet égard, si l'examen conduit par le CCTIRS présente a priori plus de garanties sur le plan de la rigueur méthodologique puisqu'il est composé de spécialistes d'épidémiologie, de génétique et de biostatistique, il n'est pas de même nature que celui du CPP: il s'agit d'un avis d'experts, pas de l'avis d'une instance pluridisciplinaire censée se prononcer aussi sur l'acceptabilité éthique et sociale du projet.

Pour autant, il paraît difficile de proposer le maintien pur et simple de ce double examen pour des raisons de lourdeur et de délais. On aurait pu envisager dans l'absolu que l'avis du CPP se fonde sur celui préalable du CCTIRS, mais cela paraît peu compatible avec les délais d'examen des projets de RBM. La solution qui se dessine en définitive est d'internaliser la compétence méthodologique au sein du CPP et de mettre fin à l'intervention du CCTIRS pour l'ensemble des RBM loi Huriet. Pour mieux garantir la qualité de l'évaluation des CPP sur ce point, l'idéal serait que le CCTIRS puisse « codifier » sa doctrine pour les éclairer.

L'autre question porte sur l'imbrication des différentes exigences posées par ces deux lois en matière d'information et de consentement des personnes concernées par les recherches biomédicales :

-l'information et le consentement des personnes prévues par la loi RBM couvrent des aspects plus larges que ceux visés par la loi CNIL: les personnes doivent recevoir une information claire et complète sur les bénéfices et les risques de la recherche, et leur droit de s'en retirer à tout moment.

-dans la loi relative à la protection des données personnelles en matière de santé, l'information et le consentement au traitement des données personnelles concernent plus spécifiquement la nature des données recueillies, la finalité du traitement de ces données, leurs modes de transmission éventuelles. On pourrait considérer en théorie que la protection des données personnelles ne constitue qu'un volet de la protection des personnes, et qu'il n'est peut-être pas indispensable de les faire relever de deux procédures distinctes. Une simplification du dispositif consisterait alors à transférer aux CPP la compétence en matière de protection des données personnelles de santé, en veillant à les doter d'un outil ad hoc capitalisant la doctrine de la CNIL en la matière. Cette orientation apparaît toutefois peu réaliste au regard de l'alourdissement déjà important des responsabilités des CPP et des compétences et moyens qu'ils peuvent mobiliser.

3. Le problème des collections d'échantillons biologiques et les pistes envisageables

Comme on l'a vu plus haut, les dispositions législatives destinées à encadrer l'utilisation d'échantillons biologiques identifiants ne sont pas cohérentes.

La loi du 13 août 2004 modifiant la loi Huriet prévoit par ailleurs que les projets de collections sont soumis à l'avis préalable des CPP mais que dans l'hypothèse d'une suspension ou interdiction du projet par le ministre de la Recherche, le CCTIRS doit être préalablement consulté. Ces dispositions laissent au demeurant ouverte la question d'une intervention éventuelle du CCTIRS en amont conjointement à celle des CPP, comme c'était le cas jusqu'à présent pour les recherches biomédicales.

Il paraît souhaitable de clarifier et simplifier ces dispositions qui font intervenir à nouveau les CPP, le CCTIRS et la CNIL pour l'examen des projets de collections. Si la logique semble être là encore de supprimer toute intervention du CCTIRS¹¹³, un accompagnement des CPP apparaît néanmoins indispensable.

Si pour les RBM en effet la compétence d'examen des CPP apparaît plus large que celle de la CNIL/ CCTIRS, pour les collections elles apparaissent pratiquement superposables: l'appréciation de l'acceptabilité éthique du projet devrait recouvrir largement la question de la protection des données personnelles dont le recueil est prévu ou rendu possible : pertinence et acceptabilité de ces données au regard des finalités générales de la collection, qualité de l'information des personnes sollicitées sur ces données, modalités de transmission éventuelles...

¹¹³ Ce qui impliquerait de supprimer les dispositions de la loi du 13 août 2004 prévoyant son intervention en cas de suspension ou d'interdiction d'un projet de collection

Compte tenu de son expertise en matière de données de santé, le CCTIRS pourrait paraître mieux à même que les CPP d'évaluer les projets de collections, au moins dans une période transitoire. Ce scénario se heurte toutefois à deux écueils, le premier tenant à la nature du CCTIRS, instance d'expertise et non de débat pluridisciplinaire¹¹⁴, le second à la position même du CCTIRS qui décline sa compétence en matière de collections¹¹⁵. Au total, c'est donc sur la suppression de l'intervention du CCTIRS que peut reposer la simplification du dispositif d'encadrement des collections.

La voie la plus réaliste pour accompagner les CPP dans leur nouvelle tâche d'examen des projets de collections paraît donc être, outre la rédaction indispensable de textes d'application clairs et précis et la mise au point d'outils d'aide à l'analyse, de mobiliser ponctuellement l'expertise du CCTIRS en sollicitant ses membres comme rapporteurs.

Enfin, il conviendrait d'unifier les dispositions relatives à la possibilité d'utiliser les prélèvements biologiques à d'autres fins que celles initialement communiquées aux personnes. Cette possibilité devrait pouvoir être dans tous les cas subordonnée soit à l'impossibilité de retrouver les personnes concernées, soit à l'avis favorable du CPP saisi à cet effet.

¹¹⁴ Et même dans cette hypothèse, il faudrait tenir compte du refus des députés, clairement exprimé au cours des débats, de mettre en place des « comités de protection à compétence nationale » au motif qu'il s'agirait dès lors davantage d'instances d'expertise que de débat

¹¹⁵ Le CCTIRS considère en effet que les collections ne constituant qu'un outil pour mener des recherches ultérieures dont l'objet et la méthodologie ne peuvent être précisés au moment de la présentation du projet, il ne lui appartient pas de se prononcer. Plus généralement, le CCTIRS estime qu'il ne devrait plus intervenir dans le champ déjà très encadré couvert par le dispositif de la loi Huriet, et se limiter dorénavant à l'examen des études et recherches en santé qui n'en font pas partie (recherches épidémiologiques et études n'impliquant pas la participation directe des personnes).

1.18 Position du CCTIRS sur l'évolution de ses missions et leur articulation avec les futurs CPP

Position du CCTIRS sur les nouveaux décrets d'application des lois encadrant les recherches dans le domaine de la santé

Paris, le 26 janvier 2005.

Dans la quasi-totalité des recherches dans le domaine de la santé, des données de santé à caractère personnel et des données identifiantes sont transmises à des tiers ne participant pas aux soins. Cette transmission relève du champ de la loi du 8 janvier 1978. Pour garantir au mieux la confidentialité et la pertinence des données recueillies, il nous semble nécessaire de garantir l'évaluation préalable de tous les projets de recherche sur les points suivants : la qualité méthodologique du projet, le caractère non excessif des données identifiantes et de santé collectées et l'information loyale des personnes sur la nature des données traitées.

Depuis la loi du 1^{er} juillet 1994, cette mission est confiée au Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS) (1). Ce Comité est constitué de 15 experts et se réunit toutes les quatre semaines. En l'état, ce Comité n'est absolument pas en mesure d'évaluer l'ensemble des recherches dans le domaine de la santé réalisées en France. Une procédure simplifiée a été mise en œuvre permettant aux promoteurs institutionnels et privés de déclarer de façon groupée une grande majorité de leurs recherches relevant de la loi du 20 décembre 1988. Ce fonctionnement ne nous paraît pas satisfaisant du point de vue de la collectivité car aucun des dossiers qui passent en procédure simplifiée (dont certains pouvant ne pas relever de la loi de 1988) n'est évalué au regard des missions confiées au CCTIRS. Dans notre pratique, l'évaluation d'un projet de recherche nécessite une lecture approfondie du dossier (d'une durée moyenne d'une heure) par 2 experts compétents puis une discussion collégiale soit au minimum trois heures de travail. Pour que tous les projets de recherche dans le domaine de la santé soient évalués par le CCTIRS, il faudrait considérablement renforcer ses moyens. Or, il ne nous paraît ni réaliste ni souhaitable de confier l'évaluation de toutes ces recherches dans le domaine de la santé à un comité national centralisé.

Moins grave, quelques projets (pas nécessairement les plus susceptibles de poser des problèmes de confidentialité) relevant de la loi de 1988 sont évalués par le CCTIRS puis par la CNIL. Toutes les recherches relevant de la loi de 1988 bénéficiant maintenant d'une double évaluation par un CPP et par "l'autorité compétente" (de l'AFSSaPS ou pour quelques recherches du Ministère chargé de la santé), c'est donc maintenant 4 dossiers indépendants que vont devoir soumettre les promoteurs avec sur des domaines de compétences partagés (par exemple, les aspects méthodologiques ou la note d'information) le risque d'avis discordants. Or, l'organisation de l'expertise mise en œuvre pour l'évaluation préalable de tous les projets de recherches relevant de la loi de 1988 au regard de l'intégrité physique et psychique des personnes pourrait fort bien prendre également en charge les aspects relatifs à la protection de la confidentialité des données. Cette optimisation de la gestion des ressources rares d'expertise serait d'autant plus naturelle que les missions dévolues aux CPP et au CCTIRS utilisent sensiblement les mêmes méthodes et compétences. La charge de travail des CPP ne serait donc que peu augmentée. Au besoin, la présence de méthodologistes, introduite dans le projet de décret, pourrait être renforcée. Pour limiter l'hétérogénéité des avis des CPP sur ce champ nouveau, la CNIL aidée par le CCTIRS et les parties intéressées pourrait fort bien définir des référentiels précis et limitatifs sur les informations identifiantes qu'il serait licite de collecter pour les différents types de recherche - en laissant la possibilité aux chercheurs de demander des dérogations pour des besoins particuliers qu'il leur reviendrait de justifier auprès du CPP, la décision finale revenant à la CNIL (de façon analogue aux dérogations à l'obligation d'information). De surcroît, cette diffusion de la réflexion en matière de confidentialité des données dans les CPP, au plus près des investigateurs, aurait un rôle pédagogique et renforcerait la prise en compte de cet aspect de la protection des personnes. Le CCTIRS pour sa part serait mieux à même d'assurer réellement ses missions spécifiques pour toutes les recherches ne relevant pas de la loi de 1988.

En résumé, les textes actuels mettent en place une quadruple évaluation préalable pour certaines recherches ce qui va rapidement se révéler insupportable pour les chercheurs. Parallèlement, si rien n'est fait, 80 % des projets continueront à ne pas être évalués sur les domaines de compétence du CCTIRS ce qui constitue une faille dans la protection des personnes. L'écriture des décrets d'application des lois promulguées en août 2004 nous semble fournir l'opportunité d'améliorer la cohérence, l'efficacité et la lisibilité des deux systèmes législatifs encadrant les recherches dans le domaine de la santé. Pour ce faire, nous proposons de confier explicitement aux CPP les missions du CCTIRS pour les recherches relevant de la loi de 1988.

¹ Bara C, Berr C, Blacher J, Bloch J, Bonaldi C, Calvez T, et al. Projet de loi relatif à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel. Position du Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS). *Rev Epidemiol Sante Publique* 2003;51(3):364-67.

1.19 LEEM Réponse au questionnaire IGAS du 21 Mars 2005

1. Peut-on dégager des spécificités françaises en matière de recherches biomédicales (RBM) menées par l'industrie pharmaceutique?

1.1 Les caractéristiques dominantes

Ainsi par exemple. :

- Quel type d'entreprise les réalise en majorité (exemple : entreprises françaises versus entreprises étrangères, petites entreprises versus grandes entreprises...)
- Y a-t-il des thèmes de recherche plus particuliers en France ? ex : pathologies traitées : cancer- neurologie - pneumologie- maladies infectieuses etc.
- Y a-t-il des objets de recherche plus particuliers en France ex : expérimentation de produits de santé vs pharmacocinétique et pharmacodynamique; molécules nouvelles vs nouvelles combinaisons ou amélioration de produits déjà connus; molécules de type classique vs produits d'origine humaine, de thérapie génique ou cellulaire soumis à autorisation expresse (L.1125-1, 2,3 du CSP etc.)
- Y a-t-il des spécificités essentielles de la France du point de vue des phases de la recherche 1-2-3-4?
- Particularités du point de vue du champ de la recherche : multicentrique versus monocentrique
- Particularités du point de vue des sujets des expérimentations: volontaires sains, patients --etc...

Réponse Leem : Toutes les entreprises réalisent des études cliniques, mais la majorité des études est réalisée par des grandes et moyennes entreprises, qu'elles soient nationales ou internationales.

S'agissant des thèmes de recherches, les études déclarées à l'AFSSAPS, compétente pour le médicament, montrent que sur 1098 essais déclarés en 2003 (chiffres 2004 en attente), 80 % des promoteurs sont des industriels. Les principales aires thérapeutiques étudiées sont : oncologie – onco-hématologie (20 %), système nerveux central (18 %), cardio-vasculaire (9 %), pneumologie (8%) et dermatologie (8%).

Les molécules étudiées peuvent être d'origine chimique ou biologique, mais nous n'avons pas la proportion.

Répartition entre les phases d'études :

phase 1 : 24 %

phase 2 : 26 %

phase 3 : 31 %

phase 4 : 13 %

En général, les études sont multicentriques.

1.2 Les atouts de la France

– par rapport aux autres pays en général
par rapport aux pays de l'union européenne

1.3. Les désavantages de la France

– par rapport aux autres pays en général
– par rapport aux pays de l'union européenne

Réponse Leem : Le Leem a réalisé en 2004 une étude sur l'attractivité de la France en matière de recherche, dont les principaux enseignements sont les suivants :

Points forts :

simplicité administrative de la mise en place d'une étude clinique (un avis de CCPPRB par étude dans des délais définis par décret, et système déclaratif auprès de l'autorité compétente),

organisation/infrastructure (qualité des investigateurs, coûts de l'étude, qualité de la prise en charge médicale en France, importance des leaders d'opinion et des autorités d'enregistrement).

Potentiel de recrutement.

Points faibles :

recrutement des patients parfois difficile,

difficultés de mise en place des études à l'hôpital (des simplifications administratives ont été mises en place par voie conventionnelle entre le Leem et la FHF afin de réduire ces difficultés)

Contrôle lourd et pointilleux du conseil national des médecins dans le contrôle des avantages consentis aux praticiens (article L.4113-6), qui peut rendre plus difficile, voire retarder, la mise en place de certains essais cliniques.

2. Quelles sont les évolutions prévisibles de la recherche pharmaceutique menée en France pour l'avenir ?

2.1. du point de vue quantitatif ?

Le nombre de recherches va-t-il continuer à diminuer et comment peut-on évaluer la pente ?
Quelles sont les raisons de cette baisse ?

Réponse Leem : En 2004, le nombre d'essais déclarés à l'AFSSAPS a été de 1223, 1098 en 2003.

Les variations à la hausse ou la baisse du nombre d'études ne portent en général que sur une faible amplitude. Compte tenu du fait que le nombre de demandes d'AMM est en légère augmentation, on peut penser que celui des essais cliniques suivra.

2.2. du point de vue qualitatif ?

Quels domaines, quels types de recherches vont se développer en priorité ? Y aura-t-il des évolutions dans les façons de réaliser des RBM ?

Réponse Leem : On peut s'attendre à une évolution vers des traitements de plus en plus ciblés, nécessitant des études précoces « sur mesure » avec des structures de soins importantes et la France pourrait être bien placée via les pôles de compétitivité. Ces évolutions s'accompagneront vraisemblablement d'un élargissement des catégories d'investigateurs (ville, libéral, hôpital) qui vont être amenés à participer régulièrement à ces études.

On peut en outre s'attendre à une augmentation des études post-AMM.

3. Comment l'industrie pharmaceutique et le LEEM jugent-ils les conditions de la recherche biomédicale en France?

3.1. Sur le plan juridique

La définition de ce qu'est une RBM est-elle claire?

Quels sont les principaux problèmes de frontières?

Réponse Leem : S'agissant des recherches sur les médicaments, la définition est relativement claire. Dans le doute, les industriels optent de manière quasiment systématique pour la qualification de RBM, mais les problèmes de frontières se sont à l'expérience avérés assez rares. En revanche, la frontière entre recherches avec/sans bénéfice a posé plus de difficultés, mais la question est maintenant résolue par la modification législative.

3.2. Sur le plan de la protection des personnes

du point de vue du niveau de la protection des personnes

formulaire de consentement: clarté, lisibilité

conditions concrètes de recueil du consentement par l'investigateur

Quelles protections se sont le plus renforcées ces dernières années ? Quelles sont celles qui devraient l'être maintenant ?

Réponse Leem : Les formulaires de consentement sont assez longs, mais il est difficile de procéder autrement car le nombre d'informations à donner aux patients est important. Par ailleurs, les études sont pour la plupart internationales et les protocoles sont rédigés en les mêmes termes pour tous les pays participants.

Par ailleurs, les procédures de recueil de consentement des personnes « vulnérables » (mineurs, majeurs protégés, personnes hors d'état d'exprimer leur consentement) sont très lourdes. Leur nécessité dictée par des impératifs de protection de ces catégories de personnes n'est absolument pas critiquable en soi. Il n'en demeure pas moins que de par leur lourdeur, ces procédures peuvent contribuer à dissuader le développement de certains axes de recherche (ex : pédiatrie).

du point de vue des conditions d'indemnisation des personnes en cas d'accident lié à la recherche

L'industrie pharmaceutique est-elle confrontée à des plaintes en matière de RBM, voire des actions contentieuses ? Spécificités françaises éventuelles sur ce point

Disposez-vous de données sur les incidents et accidents graves survenant en France ? Combien donnent lieu à réparation voire plainte en justice ? Comment se situe la recherche en France de ce point de vue/ Europe/ autres Pays ?

Réponse Leem : En plus de 15 ans de mise en œuvre de la loi, aucun contentieux n'a été porté devant les tribunaux s'agissant d'un dommage causé dans le cadre d'une recherche biomédicale. Les dommages sont traités de manière transactionnelle avec les assureurs des promoteurs dans le cadre du système d'assurance obligatoire de la loi, de sorte qu'il est difficile de connaître le nombre exact de sinistres qui ont été déclarés dans ce cadre. On peut cependant penser que ce nombre n'est pas très important, compte tenu notamment de la méthodologie de la recherche biomédicale dont l'objectif est notamment de prévenir les sinistres.

Il convient cependant de souligner que si les promoteurs ont une obligation d'assurance, les assureurs n'ont pas d'obligation d'assurer, et force est de constater que le marché de l'assurance de la recherche biomédicale se raréfie fortement. Certaines recherches sur des produits sensibles (produits sanguins notamment) ont dû être stoppées du fait du défaut d'assurance. Il est à espérer que le rétablissement de la subséquent de 10 ans dans la loi du 9 août 2004 contribuera à faire revenir les assureurs sur ce marché.

Quelles protections se sont le plus renforcées ces dernières années ? Quelles sont celles qui devraient l'être maintenant ?

Quel jugement global portez-vous sur le niveau actuel de protection des personnes en France

Réponse Leem : Il apparaît à l'expérience que la loi de 1988 a mis en place un mécanisme de protection des personnes adapté et un niveau de protection satisfaisant.

3.3. Sur le plan administratif

Que pensez-vous de la dualité d'intervention entre CCPPRB et AFSSAPS?

Y a-t-il de votre point de vue des problèmes de frontières non ou mal résolus ?

Y a-t-il des problèmes de lourdeur administrative ?

Réponse Leem : La dualité d'intervention existait déjà, mais les nouvelles dispositions l'ont redéfinie, en donnant aux CPP le pouvoir de rendre des avis conformes, et à l'AFSSAPS celui de rendre une autorisation (implicite).

La loi, si elle définit de manière précise le rôle des CPP, ne définit en revanche pas celui de l'autorité compétente.

Les décrets devraient combler cette lacune en précisant les champs d'intervention de l'AFSSAPS afin d'éviter toute redondance avec l'évaluation faite par le CPP.

Notamment, un des problèmes identifiés est la note d'information aux patients, qui est validée par les deux instances, chacune étant susceptible d'imposer des modifications non coordonnées et devant être ensuite re-soumises à l'autre instance, ce qui risque d'entraîner des délais supplémentaires.

du point de vue des délais administratifs avant de pouvoir démarrer une recherche :

Y a-t-il des problèmes. A quel niveau se situent les délais les plus gênants ?

Pourquoi les délais sont-ils aussi importants pour l'industrie pharmaceutique ?

Pouvez-vous décrire le parcours type d'un projet de recherche et les délais moyens entre ses différentes étapes ? Quelle est la part des délais administratifs confondus dans l'ensemble ?

Réponse Leem : *Les délais actuels issus de la loi de 1988 et de fonctionnement des CPP sont compatibles avec les objectifs des promoteurs industriels : 5 semaines.*

Il conviendrait impérativement que ces délais soient maintenus afin d'assurer une bonne visibilité pour les promoteurs internationaux et que la France reste compétitive dans la concurrence entre filiales en matière d'essais cliniques. Pour les amendements aux études, ce délai pourrait être réduit (15 jours) afin de permettre leur mise en place rapide pour éviter de retarder les essais.

Il est aussi à souligner que la transposition de la directive du 1^{er} mai 2001 est un enjeu majeur de concurrence entre les Etats de l'Union Européenne, afin d'attirer la recherche sur leur sol. Les délais d'autorisation, donc la rapidité de démarrage des recherches est l'un des éléments majeurs de cette concurrence.

Il est donc essentiel que le décret d'application de la Loi de Santé Publique spécifie bien pour les CPP, qu'un avis peut être délivré en 35 jours, et pour l'AC qu'une autorisation peut être donnée en 35 jours.

Plus un essai démarre tôt, plus la demande d'AMM sera rapidement déposée, et quelques mois d'avance peuvent avoir un impact économique particulièrement important pour les entreprises.

Par ailleurs, les échanges entre les CPP et l'Afssaps pourraient être développés, ne serait-ce que pour l'envoi, par voie électronique, des avis des CPP à l'Autorité Compétente et des avis de l'AC aux CPP.

Ces éléments sont bien entendu à mettre en regard de la situation dans les autres pays européens, comme par exemple :

Belgique :

avis du comité d'éthique donné en 28 jours maximum pour un essai sur un médicament (15 jours pour les essais de phase I et en cas de demande de procédure accélérée)

autorisation de l'Autorité Compétente donnée en 28 jours maximum (15 jours pour les essais de phase I)

Allemagne :

avis du comité d'éthique donné en 30 jours pour les essais de phase I, voire 14 jours si cet essai fait partie d'un programme de développement, et pour les essais monocentriques

autorisation de l'autorité compétente donnée en 30 jours, réduit à 14 jours pour les essais de phase I

du point de vue du contrôle : contrôle des recherches non déclarées, contrôle du suivi des préconisations du CCPPRB, conformité du déroulement de la recherche aux termes du protocole approuvé etc.

Réponse Leem : Pas de problèmes particuliers s'agissant des recherches menées par les promoteurs industriels qui respectent les règles des BPC élaborées au plan international.

du point de vue de la fiabilité et de la qualité du suivi des événements et effets indésirables

Réponse Leem : idem. Les procédures de suivi et de déclaration existent et sont respectées.

3.4. Du point de vue des investigateurs

Leur formation, leur disponibilité, leur rémunération, le suivi des essais.

Réponse Leem : Des efforts de formation des investigateurs doivent être effectués, leur disponibilité pourrait être aidée par la mise en place au sein des hôpitaux de personnels dédiés au suivi des essais. Les conclusions du Forum de la recherche clinique, qui s'est tenu le 7 décembre 2004, reprennent ces conclusions.

3.5. Du point de vue de l'attitude de la population vis- vis de la RBM

Intérêt social pour la recherche, facilités ou difficultés d'inclusion, rémunération, rôle des associations de patients

Réponse Leem : La population n'est pas très bien informée sur la définition et les modalités de la recherche clinique. Le Leem a édité dans le cadre de son partenariat avec la FHF des brochures d'information destinées aux personnes souhaitant se prêter à la recherche biomédicale. Les associations de patient ont un rôle de relais important en matière d'information sur les enjeux et l'intérêt des recherches biomédicales.

4. Comment l'industrie pharmaceutique et le LEEM perçoivent-ils les changements induits par la loi du 9 août 2004 sur le rôle des autorités compétentes ?

- Passage du système déclaratif au système d'autorisation par les autorités compétentes.
- Dualité et simultanéité possible autorité compétente /cpp:
- Risques d'évaluation contradictoire entre le cpp et l'autorité compétente
- Pertinence et clarté du partage des rôles afssaps/ cpp pour l'évaluation des rbm
- Mise en place d'une base de données nationales des rbm par l'autorité compétente
- Mise en place et diffusion de répertoires des RBM autorisées ?

Réponse Leem : Changement de système déclaratif plus contraignant, mais il est issu de la directive. La crainte réelle est le rallongement des délais induit par le nouveau système.

Il est absolument essentiel que les deux procédures puissent se faire de manière parallèle. Si les rôles de chaque instance sont bien définis par le décret à venir, les risques d'évaluation contradictoire seront écartés.

La mise en place d'une base de données des RBM existe déjà, mais elle est à l'usage unique des autorités compétentes et doit le rester.

La mise en place de répertoires de recherches va dans le sens de la transparence des études cliniques souhaitée par les entreprises du médicament au niveau international.

5. Comment l'industrie pharmaceutique et le LEEM jugent-ils les CCPPRB ?

5.1. La qualité des avis sur les nouvelles recherches biomédicales ?

sur le plan de l'aspect de protection des personnes.

Les comités contribuent-ils efficacement à améliorer la qualité des formulaires d'information? A cet égard, comment le LEEM juge-t-il les formulaires d'information préparés par les promoteurs, intérêt éventuel de généraliser les pré tests de lisibilité par les promoteurs,

Réponse Leem : Pas de remarques particulières sur la qualité du travail des CPP sur les formulaires d'information. La mise en place de pré-tests de lisibilité paraît en revanche problématique, dans la mesure où les formulaires d'information sont élaborés au plan international et peuvent difficilement être modifiés de façon unilatérale par une filiale. A noter que dans certaines pathologies, les associations de patients sont de plus en plus consultées sur la nature de l'information délivrée.

sur le plan de l'aspect scientifique des recherches

jugement sur la qualité des avis sur les nouvelles RBM

jugement sur l'activité des CCPPRB en matière d'amendements

jugements sur les avis rendus sous réserve

rapidité et délais des CCPPRB. Les exigences d'informations complémentaires sont-elles excessives ?

intérêt de l'avis du CCPPRB du point de vue de la « publiabilité » des travaux

Réponse Leem : Pas de remarques particulières, si ce n'est que la motivation des avis va devenir tout à fait fondamentale dans le nouveau schéma décisionnel, de même que le respect des procédures habituelles de l'administration consultative (quorum, règles de majorités, conflits d'intérêts etc ...).

5.2 La répartition des comités sur le territoire

48 comités et au moins 1 par région : est-ce trop ou pas assez?
comment le laboratoire choisit-il le CCPPRB auquel il va s'adresser?

Réponse Leem : Un nombre limité de CCPPRB voit plus de 50 % des recherches. Le choix des promoteurs va naturellement s'orienter vers les CCPPRB les plus expérimentés et les plus rapides. Dans cette logique, on peut se demander si le nombre de 48 n'est pas trop important et s'il ne faudrait pas mieux renforcer les moyens des CCPPRB qui travaillent le plus.

5.3 L'organisation et les moyens des comités

le bénévolat des membres est-il souhaitable et est-il tenable ?
les CCPPRB ont-ils des moyens suffisants?

Réponse Leem : Le bénévolat des membres est possible pour certains représentants qui ne subissent pas de perte de revenus du fait de leur participation. En revanche, pour ceux dont la participation aux comités entraîne une perte de revenus, une compensation serait sans doute souhaitable.

En ce qui concerne les moyens, il apparaît nécessaire de renforcer les moyens en secrétariat et en informatique, pour favoriser les échanges électroniques.

5.4 Les membres et experts dans les comités

Sont-ils indépendants des promoteurs et des investigateurs?
Comment peut-on assurer l'indépendance des experts? La France dispose-t-elle d'un réseau d'experts suffisants
A quel niveau l'industrie pharmaceutique rémunère-t-elle ses experts?

Réponse Leem : Les nouvelles dispositions mettent en place un système de gestion des déclarations d'intérêts et des conflits d'intérêt qui apparaît satisfaisant. Compte tenu cependant du pool d'experts relativement peu important en France, notamment dans certaines spécialités, il est indispensable que l'existence d'un lien ne soit pas systématiquement considérée comme synonyme de conflit d'intérêt.

Il est important que le travail réalisé par les experts dans ce cadre soit valorisé au plan de leur progression de carrière.

Le Leem ne dispose pas d'information sur le niveau de rémunération des experts, qui peut varier de façon sensible d'une entreprise à l'autre ou d'une spécialité médicale à l'autre.

5.5. Le coût des CCPPRB

Que pensez-vous :

du niveau actuel du droit fixe de 1450€
du projet de droit fixe affecté à l'AFSSAPS : pertinence de la modulation retenue (produit nouveau, produit connu, modification substantielle)?

de l'hypothèse d'une taxe unique autorités compétentes/ CPP se substituant aux droits fixes CPP et à la taxe spécifique Afssaps

Peut-on comparer ces redevances avec les sommes versées à des autorités compétentes dans les autres pays?

Réponse Leem : Le Leem n'a pas de remarques particulières sur le montant actuel du droit fixe. Le projet de l'AFSSAPS nous paraît tout à fait pertinent du fait de la variation de la charge de travail administratif selon les cas retenus. Une taxe unique ne nous semble pas acceptable, dans la mesure où compte tenu du nouveau schéma d'autorisation des recherches, il est tout à fait envisageable qu'un projet passant devant un CPP et ayant un avis négatif ne soit jamais présenté à l'autorité compétente.

A titre d'information, comparaison européenne des redevances dues aux autorités compétentes :

Royaume-Uni :

Phase I (volontaires sains) : 900 euros

Phases I à III : 3 200 à 3 900 euros

Phases IV : 200 euros

Cross référence : 150 euros

Protocole additionnel (même promoteur, même produit) : 200 euros

Allemagne :

Phases I à III : 3 700 euros

Phases I à III (dossier déjà évalué auparavant) : 1 300 euros

Belgique :

2 000 euros (cas général)

250 euros (amendements)

Suède :

3 300 euros pour une étude sur un site, 110 euros par site supplémentaire

Norvège :

600 euros

Finlande :

1 350 euros

Irlande :

Nouveau principe actif, étude contrôlée : 1 020 euros

EIT / nouveau dosage : 380 euros

Phase IV : 190 euros

Amendement : 60 euros

5.6 Le Leem a-t-il des idées sur des critères d'évaluation pertinents pour les CPP ?

Réponse Leem : S'agissant des indicateurs de performance qui devraient figurer dans le rapport d'activité annuel, les critères suivants pourraient être retenus : délais, nombre et type de dossiers traités, nombre de réunions, assiduité des membres, types de réponses (avis favorables, défavorables, demandes d'informations complémentaires).

5.7 Quelle est votre opinion sur le rôle actuel et à venir de la conférence nationale des CCPPRB (CNCP) ?

Réponse Leem : La CNCP peut avoir un rôle particulièrement important en matière d'harmonisation des pratiques, de formation des membres des CPP et des experts, et pour l'élaboration de guides de fonctionnement, recommandations etc. destinés à homogénéiser le fonctionnement des CPP.

6. Comment l'industrie pharmaceutique et le LEEM voient-ils la transformation des CCPPRB en CPP?

Avis et commentaires sur les points suivants:

L'avis des CPP devient délibératif et il n'est pas possible de passer outre à un avis défavorable

Réponse Leem : C'est la directive. En pratique, sous l'empire de l'ancienne loi, les promoteurs ne passaient jamais outre un avis défavorable d'un CCPPRB. La procédure d'appel administratif prévue par la nouvelle loi est positive, notamment pour les études multicentriques internationales.

Par ailleurs, compte tenu de leur caractère désormais obligatoire, les avis notamment défavorables, devront être particulièrement motivés.

les promoteurs deviennent les interlocuteurs des CPP

Réponse Leem : Pas de remarques particulières.

Adéquation de la composition des CPP à leurs missions, place et rôle de la composante médicale et scientifique, compétences requises (toxicologue ? méthodologiste ?)

Réponse Leem : Il est indispensable que la représentation en experts médico-scientifiques soit prépondérante. Les règles de quorum doivent permettre un fonctionnement normal et représentatif.

les représentants des patients et des usagers seront membres des CPP. Comment devraient-ils être désignés?

Réponse Leem : Il conviendrait que les deux représentants d'association représentent deux associations différentes par CPP.

extension du champ de compétence des CPP :

collection d'échantillons,
recherches sur les soins courants,
suivi des effets indésirables : "si nécessaire", le C.P. P. doit s'assurer que le promoteur a recueilli à nouveau consentement (A.1.1123-10 du CSP)

Réponse Leem : Pas de remarques particulières. Le point essentiel pour les industriels, qui a été prévu dans la loi, était que lorsqu'une collection d'échantillons était constituée pour les besoins d'une recherche biomédicale, elle suivait le même régime d'autorisation, ce qui est le cas.

Selon vous:

Les CPP devraient-ils avoir accès aux bases de données nationales des autorités compétentes ? Ou à des parties de celles-ci. Lesquelles?

Réponse Leem : Non. Ces bases de données sont réservées aux autorités compétentes pour l'exercice de leurs missions de police sanitaire. En revanche, les CPP pourraient se constituer des bases spécifiques pour l'exercice de leur mission de protection des personnes.

Idem pour l'accès des CPP aux répertoires

Réponse Leem : Ces répertoires sont publics, donc pas de difficulté particulière.

Le LEEM pense-t-il que le secret industriel pourrait être opposable aux CPP?

Réponse Leem : La partie qualité du dossier de demande d'autorisation doit rester confidentielle. Pour le reste, la question est à étudier au cas par cas.

Par qui devrait-être tenu le fichier des personnes se prêtant volontairement aux recherches biomédicales (actuellement la DGS)

Réponse Leem : Pas de raison particulière de changer par rapport à ce qui se fait actuellement.

7. Quels sont les messages principaux et les propositions du LEEM en matière de recherche biomédicale et de protection des personnes ?

- Quant à l'organisation des RBM dans notre pays
- Quant à la protection des personnes se prêtant à la recherche
- Quant aux CPP: organisation du dispositif (rôle d'une tête de réseau), répartition sur le territoire, composition des CPP, fonctionnement, moyens, bonnes pratiques, coût des CPP pour l'industrie pharmaceutique...

Réponse Leem : Nécessité de disposer d'un système administratif performant qui permette de conduire les procédures d'autorisation dans des délais compétitifs au plan européen, avec des exigences d'évaluation similaires à celles des autres pays, la définition du rôle des instances doit être bien précisée, les CPP doivent pouvoir travailler en anglais (car la plupart des documents remis, à l'exception du consentement et de la note d'information, sont en anglais).

Et le tout en respectant le haut degré de protection des personnes qui existe en France depuis 1988.

1.20 Compte rendu de l'IGAS à partir de la réunion du 23 février 2005 avec la CNCP

La réunion s'est tenue le 23 février 2005 à l'IGAS en présence de:

Sylvie Hansel, présidente

Gilles Guy, vice-président

François Chapuis, vice-président

Philippe Rusch, trésorier

Elisabeth Frija, secrétaire générale

1 Les objectifs de la conférence

La CNCP est née en 1992 d'un besoin de mutualisation entre les comités que la loi venait de créer.

Les statuts de l'association indiquent que *"la Conférence nationale des comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale a pour objet d'apporter au CCPPRB qui en font la demande des conseils et toutes autres formes d'aide destinées à améliorer les conditions de leur fonctionnement et a suscité une harmonisation des méthodes de travail sans jamais pouvoir se substituer aux dits comités dans l'une quelconque de leurs prérogatives, droits ou obligations attachés à leur statut légal et réglementaire. Pour atteindre son but l'association peut notamment :*

-- recueillir et centraliser par tous les moyens des informations et les interrogations émanant des comités qui peuvent lui parvenir

-- procéder à toutes études concernant les conditions de fonctionnement des CCPPRB et en assurer la diffusion par tous moyens appropriés

-- solliciter pour le bénéfice des CCPPRB l'appui de toutes les autorités publiques ou privées compétentes sur les difficultés d'interprétation ou d'application des textes instituant et réglementant les conditions de fonctionnement des CCPPRB.

Plus généralement, l'association a pour but de promouvoir la collaboration et l'assistance aux CCPPRB directement ou dans le cadre d'une coopération nationale et internationale et par tous les moyens appropriés et dans le respect des législations et réglementations applicables. »

A ce titre, elle a participé à la préparation de la loi de 2004 et est consultée sur ses décrets d'application.

Pour cela, la CNCP :

- organise chaque année une conférence annuelle qui a pour but de réfléchir ensemble et d'échanger des informations
- a élaboré des documents : grille d'évaluation des dossiers - Information - consentement pour les collections etc...
- a mis en place une lettre diffusée sur Internet et un site Internet géré par les CCPPRB de Tours. Celui-ci présente trois niveaux :
 - un niveau grand public
 - un niveau accessible aux CCPPRB
 - un niveau d'échanges pour les groupes de travail
- a créé des groupes de travail qui se réunissent autour une cinquantaine de personnes sur les thèmes suivants :
 - Le référentiel

- L'assurance qualité
- La formation
- La communication
- Les banques et collections
- La pédiatrie
- L'Europe
- Dispositifs médicaux
- La balance bénéfice risque
- Le fonctionnement des comités
- Le statut juridique des comités

La CNCP participe au Consortium européen qui met en place un projet européen (recherche financée par l'UE) déposé par différents pays et qui a pour finalité d'harmoniser les situations et de réfléchir en commun sur la situation des comités dans les différents pays d'Europe.

Elle a soumis au PHRC un certain nombre d'études en 1998 :

- l'analyse du fondement d'un avis (sur la base de dix comités parisiens)
- l'étude des conséquences des avis des CCPPRB
- le devenir d'un projet de recherche et sa publication

2 Composition et mode de fonctionnement de la conférence.

Elle réunit les présidents des comités adhérents (43 comités sur 48 dont 37 comités à jour de leurs cotisations). Le CA est composé de 12 membres élus pour 3 ans par l'assemblée générale qui représentent une palette de régions. Chaque année se tiennent une assemblée générale et 4 séances de conseil d'administration. En ce moment le bureau à lieu 4 fois par an.

3 Moyens de la conférence

La conférence dont le siège social est à Lyon (Hôtel Dieu) n'a pas de locaux et s'appuie sur des comités pour effectuer ses différentes tâches et surtout sur le travail de ses administrateurs. Il n'y a pas de permanent.

Tableau 32 Comptes de résultat (en €)

	2001	2002	2003
CHARGES	17 052,23	10 112,50	9 498,16
PRODUITS	15 016,21	39 793,09	29 662,49
SUBVENTION	0	0	0
RESULTAT	- 2036,00	29 680,59	20 164,33

Source : CNCP

Le budget courant de l'association est constitué essentiellement par les cotisations des membres (300 euros par comité) et sert à rembourser à l'hôpital la rémunération de la secrétaire.

Le colloque annuel fait l'objet d'une subvention spécifique de la DGS à un comité (celui dans le ressort duquel elle se tient). Les salles sont prêtées par le lieu où se tient la conférence (hôpital, université...). Des frais d'inscription d'étudiants sont financés par des promoteurs privés (ceci n'est pas systématique). Le site Internet est financé par l'université de Tours.

4 Relations avec la tutelle et les autorités compétentes

Les relations de la CNCP avec la DGS sont correctes. Mais la DGS" informe peu et demande beaucoup".

Les contacts de la CNCP avec l'AFSSAPS sont très limités. Elle n'a été informée de la procédure pilote qu'après sa mise en œuvre. Des groupes de travail communs avec l'AFSSAPS sont mis en place sur les échanges d'information et sur les dispositifs médicaux. La CNCP travaille avec la Haute autorité de santé à la mise au point d'un référentiel d'évaluation des comités.

5. L'avenir de la CNCP

Il dépend de la structuration d'ensemble du dispositif des CPP:

périmètre exact des missions des CPP :

- place et statut de leur fonction de conseil
- rôle des CPP par rapport aux EIG
- existence d'une tête de réseau et rôle de celle-ci:
- en matière d'appui aux comités
- en matière de coordination
- en matière de formation
- en matière de qualité et d'évaluation
- en matière de systèmes d'information à mettre en place dans les comités
- etc.

Les missions de la tête de réseau dépendent aussi de l'évolution du rôle de la tutelle. Celle-ci pourrait être impliquée davantage dans l'appui juridique aux comités et à la conférence et jouer un rôle plus important de soutien aux comités pour la mise en place de systèmes d'information et de référentiels de qualité.

Sur ces points :

La C.N.C.P serait favorable à une base de données partageable entre les comités, tout en respectant le désir d'indépendance des comités. La C.N.C.P. estime qu'avec la perte du C. (caractère consultatif des avis), les systèmes d'information devront être beaucoup plus rigoureux. De plus, avec les autorités compétentes, les nouvelles relations de parallélisme impliquent des relations plus étroites et un partage d'informations. Par ailleurs la dématérialisation de l'information va dans le sens de la nécessité d'applicatifs communs entre les CCPPRB et compatibles avec ceux de l'AFSSAPS et de la DGS.

La CNCP travaille dans ses groupes et en lien avec la Haute autorité sur un référentiel d'évaluation.

Sur la formation, la CNCP souhaite développer son activité. Elle pourrait organiser ou faire organiser des cycles de formation. La philosophie de ces formations dépend en Europe des doctrines retenues en matière de comités d'éthique :

- une tendance vers une quasi-professionnalisation de comité d'experts
- une tendance vers le maintien du regard extérieur et du bénévolat

La question du statut de la conférence est posée : établissement public, association, autorité administrative indépendante, GIP. La CNCP travaille sur ce sujet avec un juriste. La mission y réfléchit en fonction des missions assignées à la tête de réseau.

6. Observations et propositions diverses concernant les comités

Sur la situation actuelle :

La CNCP fait ressortir que :

La fonction de conseil des comités est considérée comme intimement liée à l'avis sur les projets de recherche. Les fonctions de conseil et de communication des comités sont appelées à se développer, ne serait-ce que par rapport aux étudiants et aux usagers. L'exemple du CCPPRB d'Angers est donné.

Une composante à prendre en compte est que les comités sont sollicités pour que les publications soient possibles. Certaines revues exigent même en plus une accréditation du comité.

La question des délais doit être relativisée : l'enquête du LEEM montre qu'ils sont satisfaisants. Ce qui compte surtout, c'est le fait qu'un seul avis soit demandé et que la procédure soit transparente.

Pour l'avenir :

Elle insiste sur la nécessité pour les CPP d'avoir des interlocuteurs DGS et AFSSAPS bien identifiés et une articulation claire sur la procédure des avis et des autorisations.

Une des conséquences de la disparition du C (consultatif) des comités est qu'il faudra désormais motiver les avis, assurer leur traçabilité et leur archivage. Une étude de 94 relève que ni les investigateurs ni les promoteurs n'ont nécessairement procédé à un archivage des dossiers d'essais. Normalement l'archivage est à 15 ans.

La CNCP attire l'attention sur les charges supplémentaires que peuvent représenter les avis sur les déclarations de collection. Il en est de même pour le suivi des EIG. Mais il est prématuré, voire impossible d'apprécier ces volumes.

La CNCP estime que les comités devraient avoir accès aux bases de données des autorités compétentes, ce qui suppose des relations formalisées avec celles-ci.

1.21 Personnes rencontrées

nom	Titre et fonction	Institution
M BENAICHE	Chef département des systèmes d'information et de la documentation	AFSSAPS
M BERTOYE	Chef département inspection et essais cliniques DIE	AFSSAPS
M LAFAGE	Directeur administratif et financier	AFSSAPS
M MARIMBERT	Directeur général	AFSSAPS
M POT	Secrétaire général	AFSSAPS
M SANDID	Responsable cellule PSL DEMPB	AFSSAPS
M VELLA	Responsable unité essais cliniques DEMPB	AFSSAPS
Mme BELORGEY	Adjointe au directeur DEMPB	AFSSAPS
Mme FLUCKIGER	Responsable Affaires réglementaires	AFSSAPS
Mme LUCAS-SAMUEL	Responsable unité médicaments biologiques DEMPB	AFSSAPS
Mme POCHET	Chef du département d'évaluation des produits cosmétiques DEPPCB	AFSSAPS
Mme RAVEAU LANDON	Responsable unité veille et évaluation clinique DEDIM	AFSSAPS
Mme WARGON	Adjointe directeur général	AFSSAPS
M BEST	Délégation à la recherche clinique	AP-HP
M BREARD	Conseiller technique	Cabinet Ministre
M ANDREJAK	PU/PH pharmacologie clinique, Président du CCPPRB	CCPPRB Amiens
M. BOU	PH Pharmacien, membre du CCPPRB	CCPPRB Amiens
M. REIMERINGER	Médecin conseiller technique du recteur, Trésorier du CCPPRB	CCPPRB Amiens
Mme COMTA	secrétaire CCPPRB	CCPPRB Amiens
Mme TAMINE	psychologue, vice-présidente	CCPPRB Amiens
M ASSELAIN	Trésorier adjoint du CCPPRB	CCPPRB COCHIN
Mme ALASSIMONE	Secrétaire du CCPPRB	CCPPRB COCHIN
Mme BRUNET	Trésorière du CCPPRB	CCPPRB COCHIN
Mme GUERIN	PH pharmacienne Présidente du CCPPRB	CCPPRB COCHIN
Mme ZARADE	Juriste secrétaire du CCPPRB	CCPPRB COCHIN
M FESSARD	Président du CCPPRB	CCPPRB de REIMS
M LEON	Membre du CCPPRB	CCPPRB de REIMS
M BEAUFILS	Vice-Président du CCPPRB	CCPPRB de SAINT-GERMAIN en LAYE
M De ROCHEGONDE	Président du CCPPRB	CCPPRB de SAINT-GERMAIN en LAYE
M GINON	Juriste, membre du CCPPRB	CCPPRB de SAINT-GERMAIN en LAYE
Mme BERNARD	Secrétaire du CCPPRB	CCPPRB de SAINT-GERMAIN en LAYE
Mme MERIAN-BROSSE	Trésorière du CCPPRB	CCPPRB de SAINT-GERMAIN en LAYE
M.HERGUETA	PU/PH Santé Publique Président du CCPPRB	CCPPRB La Pitié
M GOLMANN	Trésorier du CCPPRB	CCPPRB La Pitié

M LECHAT	Vice-Président du CCPPRB	CCPPRB La Pitié
M ESPINOUSE	PU/PH Hématologie clinique, Président du CCPPRB	CCPPRB Léon Bérard
Mme AVALLET	PU/PH pharmacologie clinique,	CCPPRB Léon Bérard
Mme MARITAZ	secrétaire CCPPRB	CCPPRB Léon Bérard
M WOLF	PU/PH Président du CCPPRB	CCPPRB Strasbourg
Mme MORGENTHELER	Secrétaire	CCPPRB Strasbourg
Mme ROLAND	Secrétaire	CCPPRB Strasbourg
Mme MAYAUX	Présidente	CCTIRS
M LABATTU	Attaché de recherche clinique	CHU Amiens
M ROCCA	Directeur adjoint	CHU Amiens
M. SEVESTRE	PU/PH anatomo-pathologie	CHU Amiens
Mme MOULINIER	Attaché de recherche clinique	CHU Amiens
M BERTRAND	Vice-président	CNCP
M CHAPUIS	Vice-président	CNCP
M GUY	Vice-président	CNCP
M RUCH	Trésorier	CNCP
Mme FRIJA	Secrétaire générale	CNCP
Mme HANSEL	Présidente	CNCP
Mme BOSSI	Direction	CNIL
Mme BOURGEOIS	Chargée mission	Collectif TRT5
Mme TAERON	Chargée mission	Collectif TRT5
M EYSSARTIER	Chef de service	DGS
M LAURENT-VO	Adjoint chef de bureau	DGS
M PELE	Chef de bureau	DGS
Mme	Juriste	DGS
Mme KENOUCHE	Praticien hospitalier	DGS
Mme KHODOSS	Sous directrice	DGS
M CLAUDEL et Mme MEY-ZAHN	Inspecteurs principaux	DRASS de Strasbourg
M DELPECH	Pharmacien inspecteur de santé publique	DRASS de Strasbourg
M SCHWARTZENTRUBER	Médecin inspecteur de santé publique	DRASS de Strasbourg
M WESTERMANN	DRASS	DRASS de Strasbourg
Mme ARTZ	Directrice adjointe	DRASS de Strasbourg
Mme DOERFLINGER	Conseillère technique en soins infirmiers	DRASS de Strasbourg
M ODOUL	Pharmacien inspecteur de santé publique	DRASS IF
Mme LOEB	Pharmacien inspecteur de santé publique	DRASS IF
Mme MITTON	Inspecteur des affaires sociales	DRASS IF
M CADOU	Directeur adjoint	DRASS Picardie
M FAURE	Médecin inspecteur régional	DRASS Picardie
M. ATTAL	Pharmacien inspecteur régional adjoint	DRASS Picardie
M BECU	Pharmacien inspecteur régional	DRASS Rhône-Alpes
Mme LONGIN	Secrétaire administrative à l'inspection régionale de la pharmacie	DRASS Rhône-Alpes
M THIEFIN	Coordonnateur	DRC du CHU de REIMS
M. DE BROCA	PH pédiatre, coordonnateur Espace Ethique	Espace Ethique CHU
Mme BAJUS	secrétaire Espace Ethique	Espace Ethique CHU
Dr PLATTNER	Praticien Hospitalier Délégation à la recherche clinique	HCL

Mme GELPI	Directeur adjoint Délégation à la recherche clinique	HCL
M POSTAIRE	Politique scientifique et partenariats	INSERM
Mme MOTTEZ	Animation et partenariats scientifiques	INSERM
Mme DUPLANTIER	Présidente groupe attractivité de la recherche en France du LEEM	LEEM
Mme FAURAN	Directeur juridique et fiscal	LEEM
Mme LASSALE		LEEM
Mme SIBENALER	Direction des affaires scientifiques pharmaceutiques et médicales	LEEM
M HUGO	Membre	Ligue Contre le Cancer
M MARANINCHI	Membre	Ligue Contre le Cancer
M POTTEBONNEVILLE	Membre	Ligue Contre le Cancer
Mme GODET	Membre	Ligue Contre le Cancer
Mme LANTA	Membre	Ligue Contre le Cancer
Mme LEVIN	Membre	Ligue Contre le Cancer
Mme MOURIEZ	Membre	Ligue Contre le Cancer