

RAPPORT
sur les essais thérapeutiques menés hors cadre légal
dans le domaine du SIDA

Présenté par :

*Mesdames les Docteurs Marie-Laure LAGARDERE et Liliane REYROLE,
Madame Christiane TRICOT,
Membres de l'Inspection générale des affaires sociales*

*Monsieur Thierry MALAN, membre de l'Inspection générale
de l'administration de l'éducation nationale*

*I.G.A.S
Code mission : SA/HO/EQ/940338
Rapport n° 95 058
Mai 1995*

*I.G.A.E.N.
Rapport n°95-0073
Mai 1995*

<u>Introduction</u>	1
<u>1. Objet de la mission et méthodologie</u>	3
1.1. Deux types de difficultés ont été rencontrées de prime abord	3
1.2. L'infection par le VIH comprend trois catégories cliniques	3
1.3. Les sources d'information de la mission ont été multiples et diversifiées . .	5
1.4. Les essais dans le sida sont connus par différentes sources d'information . .	6
<u>2. Essais thérapeutiques</u>	9
2.1. La loi Huriet fixe le cadre des essais	9
2.2. Les essais thérapeutiques sont de nature diverse	12
2.3. Les essais thérapeutiques passent schématiquement par différentes phases	13
2.4. Les situations irrégulières identifiées ont trait essentiellement aux médicaments	13
<u>3. Repérage de situations problématiques</u>	17
3.1. En milieu institutionnel	18
3.2. En milieu non institutionnel,	19
3.3. D'autres situations ont été relevées	19
<u>4. Les moyens juridiques d'action et les démarches entreprises par l'administration</u>	21
4.1. L'administration dispose d'un cadre juridique complexe	21
4.2. Les services et organismes chargés de faire appliquer la loi Huriet et de traiter les cas litigieux sont nombreux et dispersés	21

4.2.1. Les principaux acteurs :	22
a. la sous-direction de la pharmacie	22
b. La sous-direction des professions de santé	24
c. L'agence du médicament	25
d. L'agence nationale de recherches sur le sida (ANRS)	29
e. Les organismes de recherche	31
f. le ministère de la Justice	34
g. la direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF)	36
4.2.2. Les modalités et les limites de l'action administrative sur les cas litigieux	38
4.2.3. La fonction d'inspection et de contrôle	41
4.3. Plusieurs procédures sont actuellement engagées	42
4.4. Qu'il s'agisse du milieu institutionnel ou du milieu non institutionnel, il ressort de ces observations que	43
4.5. Plusieurs caractéristiques permettent de présumer du caractère irrégulier de certaines pratiques	44
5. <u>Dérives identifiées</u>	45
5.1. En milieu institutionnel, les principales dérives sont liées aux facteurs suivants	45
5.2. Dans le milieu non institutionnel les pratiques parallèles prolifèrent	46
5.3. Le thème du sida donne lieu à une forte médiatisation	47

DEUXIEME PARTIE

6. Fiches concernant les irrégularités ident

TROISIEME PARTIE

7. Conclusion 97

7.1. Il est ressorti des investigations de la mission qu'il y a deux types très différents de déviations 98

7.2. Certaines de ces situations irrégulières sont connues de tous, souvent depuis longtemps 98

7.3. En ce qui concerne les essais thérapeutiques, il est nécessaire d'évoquer divers problèmes plus généraux 99

8. Propositions 101

8.1. Propositions relatives à la mise en oeuvre des essais thérapeutiques 101

8.2. Propositions relatives aux problèmes posés par les pratiques parallèles litigieuses 102

8.3. Saisir le conseil d'Etat d'une demande d'avis 103

8.4. Transmettre le rapport au ministre de la justice (direction des affaires criminelles et des grâces) 103

8.5. Information, communication 104

Annexes

Annexe n° 1 106

Annexe n° 2 110

Introduction

A la suite du rapport remis au Premier ministre le 1er décembre 1993 par le professeur Luc MONTAGNIER sur le sida, il a été demandé à l'inspection générale des affaires sociales (IGAS) de diligenter une enquête sur les essais thérapeutiques hors cadre légal, thème qui constituait une des 50 propositions du rapport (proposition n° 11). Cette mission a été effectuée à partir du mois de novembre 1994 par trois membres de l'inspection générale des affaires sociales, les docteurs Marie-Laure LAGARDERE et Liliane REYROLE, et Madame Christiane TRICOT, ainsi qu'un membre de l'inspection générale de l'administration de l'éducation nationale, relevant du ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche, Monsieur Thierry MALAN.

PREMIERE PARTIE

1. Objet de la mission et méthodologie

1.1. Deux types de difficultés ont été rencontrées de prime abord :

- définir le champ même de la mission et la nature des investigations à conduire ;
- identifier l'ensemble des organismes, services et personnes concernés par cette question.

A la suite des premiers entretiens avec les cabinets concernés et le professeur Montagnier, il est apparu nécessaire d'aborder à la fois :

- les problèmes rencontrés à l'occasion des essais thérapeutiques sur le sida ;
- et ceux qui sont posés par un ensemble de pratiques s'écartant à des degrés divers du cadre normatif, juridique et scientifique, qui doit régir aujourd'hui toutes les étapes précédant la mise à disposition du public de tous produits ou procédés destinés à lutter contre les maladies, en l'occurrence le sida.

1.2. L'infection par le VIH comprend trois catégories cliniques :

L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est caractérisée par une prolifération virale, qui s'accompagne d'une altération progressive des défenses immunitaires.

Deux virus appartenant à la famille des rétrovirus peuvent provoquer un syndrome d'immunodéficience acquise (sida) chez l'homme :

- le VIH 1 responsable de la majorité des cas dans le monde ;
- le VIH 2 moins fréquent, surtout répandu en Afrique de l'Ouest.

Le VIH s'attaque en les parasitant à certaines cellules du système immunitaire, ou système de défense naturel contre les agressions des bactéries, des parasites, des champignons et des virus. Dans les pays développés, l'infection par le VIH constitue habituellement une maladie évoluant chez l'adulte sur une longue période et progressant lentement.

Le sida est une maladie à déclaration obligatoire depuis le décret n° 86-770 du 10 juin 1986. Seuls les cas de sida doivent être déclarés et les sujets séropositifs ne doivent pas faire l'objet d'un enregistrement. La définition du sida avéré est parue dans le bulletin épidémiologique hebdomadaire n° 51/1987 (BEH).

- Aux Etats-Unis, depuis le 1/01.1993, une nouvelle définition du sida est appliquée. Par rapport à la définition de 1987, trois critères cliniques et un critère biologique, diagnostiqués chez un sujet porteur d'une infection à VIH, ont été ajoutés aux autres critères.

- En France, après une large consultation des personnes concernées, la direction générale de la santé, qui est chargée de la surveillance épidémiologique des maladies transmissibles n'a retenu pour la révision que les critères cliniques, le critère biologique ayant été rejeté. Le BEH n° 11/1993 dans lequel est publiée cette dernière définition précise, en cas d'infection par le VIH, les trois catégories cliniques de la maladie :

- **Catégorie A** qui inclut notamment les personnes asymptomatiques ;

- **Catégorie B** qui correspond à des formes mineures avec des manifestations cliniques différentes de celles de la catégorie C ;

- **Catégorie C** qui répond à la définition du sida, et se caractérise par une liste de pathologies que l'on peut schématiquement partager en deux grandes classes :

- les infections opportunistes : toxoplasmose cérébrale, pneumocystose, candidoses, infections à cytomégalovirus, infections herpétiques, infections à mycobactéries (tuberculose pulmonaire) ;

- pathologies tumorales : maladies de kaposi et lymphomes non hodgkiniens.

34 287 cas de sida ont été enregistrés depuis le début de l'épidémie (avant 1986) jusqu'au 31 décembre 1994. "Parmi ces cas, 59,1 % sont connus comme étant décédés". Sachant que 10 à 20 % des cas ne sont pas déclarés et qu'il existe un délai entre le diagnostic et la déclaration, le nombre de cas de sida serait compris entre 40 000 et 43 500. (Bulletin épidémiologique hebdomadaire n° 8/1995).

Le nombre de nouveaux cas de sida diagnostiqués en 1994 est estimé à 6 600 soit une augmentation de 7,8 % par rapport au nombre de cas diagnostiqués en 1993.

Nombre de cas de sida déclarés

1992 :	5 103
1993 :	5 558
1994 :	5 790

1.3. Les sources d'information de la mission ont été multiples et diversifiées

De nombreux entretiens ont été conduits, avec les associations, les ordres professionnels, des praticiens hospitaliers, universitaires ou non, les services concernés du ministère chargé de la santé, l'association nationale de recherche sur le sida (ANRS), l'agence du médicament, l'institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), la délégation à la recherche clinique (DRC) de l'assistance publique-hôpitaux de Paris (AP-HP), le ministère de la justice, la direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes du ministère de l'économie et des finances, l'institut national de la propriété industrielle.

Une masse de documents a été recueillie auprès des différents interlocuteurs, et des recoupements ont été effectués entre ces diverses sources. Il faut souligner notamment la comparaison des abstracts du dernier congrès mondial sur le sida qui s'est déroulé du 8 au 11 août 1994 à Yokohama au Japon, avec la liste des déclarations d'intention concernant les essais thérapeutiques dans la recherche sur le sida, établie par l'agence du médicament.

1.4. Les essais dans le sida sont connus par différentes sources d'information

Trois principales sources d'information sont disponibles pour les essais officiels, menés dans le cadre légal :

- la liste des essais réalisés depuis 1992, établie par l'agence du médicament, à partir des déclarations d'intention des promoteurs pour l'essai d'un médicament ou d'un produit assimilé ;

- plusieurs documents rédigés par l'ANRS notamment des fiches pour tous les essais conduits sous son égide depuis janvier 1988 ;

- le répertoire des essais thérapeutiques en France élaboré par l'association Arcat sida.

Selon l'agence du médicament, ce sont 109 essais, qui ont été menés en France de 1992 à novembre 1994, dont 15 sous l'égide de l'ANRS. Un certain nombre de ces essais sont terminés, mais l'agence n'est pas en mesure d'indiquer lesquels, car, en l'état présent, elle n'a mis en place aucun dispositif lui permettant de connaître leur fin. Sur une liste actualisée en février 1995, le nombre des essais déclarés atteint 105, dont 16 ont pour promoteur l'ANRS.

Si l'on se réfère au fichier établi par l'ANRS, on compte 19 fiches thérapeutiques entre janvier 1992 et octobre 1993, deux essais étant indiqués comme terminés. De février à octobre 1994, 9 essais nouveaux ont été menés sous l'égide de l'ANRS. Entre janvier 1988 et octobre 1994, 42 essais ont été engagés.

La direction des hôpitaux (mission sida) s'est attachée à recenser, dès 1988, les essais thérapeutiques conduits dans les établissements de soins. Deux enquêtes qui ont permis de rassembler des renseignements sur le nombre et les caractéristiques des essais ont été poursuivies au point d'aboutir à l'élaboration d'un répertoire. La première édition (1991)

réalisée par l'association Arcat sida, et financée par les pouvoirs publics, prolongeait les travaux d'un groupe de travail inter-administratif¹.

Les informations présentées dans la seconde édition du répertoire (1994) correspondent "dans la grande majorité des cas" à celles disponibles en octobre 1993. Cette édition actualisée réunit 96 fiches concernant 55 essais (dont 21 internationaux) en cours de réalisation en octobre 1993, et 41 essais terminés dans les 18 mois précédents.

La troisième édition diffusée en février 1995 présente de façon détaillée 98 fiches concernant 67 essais en cours de réalisation en décembre 1994, et 31 terminés dans le courant de l'année.

Le tableau suivant récapitule le bilan des essais en cours au 1er décembre 1994.

	Nombre d'essais	Nombre de patients inclus en France	Nombre de patients prévus en France
Antirétroviraux	21	2 277	3 077
Infections opportunistes	24	751	2 573
Pathologies tumorales	6	230	615
Immunothérapie/vaccins	6	142	150
Autres	7	169	386
Total	64	3 569	6 801

Ce tableau doit être complété par 3 essais qui correspondent à une mise à disposition précoce avant autorisation de mise sur le marché de molécules, dont le développement sera prochainement terminé et l'enregistrement effectué.

Sur ces 67 essais, 31 sont internationaux. Ils doivent faire participer 15 286 personnes dans le monde.

¹ Groupe associant l'ANRS, la direction des hôpitaux, la direction de la pharmacie et du médicament et la direction générale de la santé.

Selon la même source, 5102 patients sont inclus à la fin de l'année 1994 dans l'un des 67 essais conduits en France.

Sur les 67 essais en cours en 1994, 41 ont pour promoteur une industrie pharmaceutique et 20 sont conduits par l'ANRS, celle-ci soutenant 13 autres recherches en collaboration avec l'industrie. Dans les autres cas, ce sont des cliniciens ou d'autres organismes qui sont promoteurs.

Les petites divergences concernant le nombre d'essais de l'ANRS s'expliquent par les différences des périodes de recensement.

Le répertoire mis en place au niveau national (comme dans d'autres pays d'Europe et aux Etats-Unis) par l'association Arcat-sida, dont il faut souligner la qualité du contenu et de la forme, constitue un outil, qui même s'il n'est pas exhaustif, contribue efficacement à la transparence de l'information dans ce domaine thérapeutique.

Les publications dans les revues scientifiques et les journaux professionnels, les exposés dans les congrès concourent à la connaissance sur les recherches biomédicales, mais les sujets abordés sont souvent ciblés, concernant une expérimentation d'un traitement spécifique, dans un nombre limité de cas d'une pathologie donnée.

En matière de thérapeutiques parallèles ou de médecines alternatives, c'est le plus souvent par la voie de la presse écrite : livres, articles dans des revues (l'Impatient, Positifs...), mais aussi par des exposés au cours de réunions que les promoteurs : inventeurs, fabricants... font connaître, font de la publicité pour un médicament, une machine, une conduite alimentaire, ou une hygiène de vie.

2. Essais thérapeutiques

2.1. *La loi Huriet fixe le cadre des essais*

Seuls ont été pris en considération les aspects législatifs relatifs aux situations portées à la connaissance de la mission.

Avant qu'un médicament soit autorisé pour son utilisation générale en clinique par l'agence du médicament, des données précliniques et cliniques apportant des informations fiables sur son efficacité et son innocuité sont exigées.

Le cadre des essais est aujourd'hui fixé en France par la loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988, loi dite Huriet-Sérusclat, modifiée.

Aux termes de l'art. L.209-1 du code de la santé publique (csp) les essais ou expérimentations organisés et pratiqués sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques et médicales sont autorisés dans les conditions prévues au présent Livre et sont désignés ci-après par les termes " recherches biomédicales".

Par ailleurs, aux termes de l'art. L.209-3 du csp "les recherches biomédicales ne peuvent être effectuées que :

- sous la direction et la surveillance d'un médecin, justifiant d'une expérience appropriée ;
- dans des conditions matérielles et techniques adaptées à l'essai et compatibles avec les impératifs de rigueur scientifique et de sécurité des personnes qui se prêtent à ces recherches".

Le rôle des trois principaux intervenants prévu par la loi doit être rappelé succinctement :

1. C'est un promoteur, dans la plupart des cas un laboratoire pharmaceutique, qui initie, organise, finance et exploite la recherche biomédicale.

Sur le plan scientifique, il lui incombe de rédiger trois documents :

- la brochure de l'investigateur ;
- le protocole de l'étude ;
- le cahier d'observations.

Le protocole est le document clé, car c'est lui qui, entre autres indications, précise la méthodologie et le déroulement de l'expérimentation.

Parmi les obligations administratives de nature légale, il doit souscrire une assurance (L.209-7 du code de la santé publique et R.2047 et suivants), adresser à l'agence du médicament la déclaration d'intention, et l'informer des effets indésirables graves (articles L.209-12 et R.2032 et suivants)..., enfin fournir gratuitement le produit expérimenté.

2. L'investigateur

Selon les termes de la loi (cf. article L.209-1 du csp sus-rappelé), les travaux de recherches biomédicales sont menés sous la surveillance et la direction d'un médecin dénommé investigateur.

Cinq obligations sont prévues par le code de santé publique :

- le recueil par écrit du consentement libre, éclairé et exprès de la personne sollicitée (article L.209-9 csp) ;

- après lui avoir remis une lettre d'information précisant les caractéristiques de la recherche, en particulier les contraintes et les risques prévisibles ;

- la présentation pour avis du projet de recherche à un comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB), (article L.209-12 du csp).

Entre autres renseignements, le dossier présenté doit contenir le protocole d'essai clinique suscité dont l'application relève de la responsabilité de l'investigateur.

- la rédaction d'un rapport faisant état des résultats scientifiques de l'essai (article R.5127) ;

- la confidentialité des recherches et de leurs résultats (article R.5120).

En application de la loi "Informatique et Libertés" du 6 janvier 1978, la constitution d'un fichier de données informatisées doit être déclarée à la commission nationale de l'informatique et des libertés.

3. L'intervention du pharmacien est prévue par la loi Huriet modifiée.

Informé préalablement par le promoteur, c'est à lui que revient le soin de détenir et dispenser les produits (article L.595-6 du csp).

A côté des essais médicamenteux, qui sont les plus fréquents, quelques recherches sont menées sur les vaccins.

Si les essais de vaccins portent sur des volontaires sains et sont sans aucun bénéfice individuel direct, en revanche les essais thérapeutiques concernant les médicaments sont effectués chez des patients présentant une infection à VIH, et ceux-ci sont censés en retirer un bénéfice individuel direct.

Soulignons par ailleurs que les expérimentations en vue du développement des connaissances biologiques doivent faire l'objet d'une déclaration, non pas à l'agence du médicament, mais à la direction générale de la santé.

Le non-respect de l'ensemble de ces obligations peut donner lieu à des sanctions de nature administrative, disciplinaire et pénale. En l'application de l'article L. 209-12 du CSP :

"le ministre peut, à tout moment, en cas de risque pour la santé publique, ou de non-respect

du présent livre, suspendre ou interdire une recherche biomédicale".

Dcs sanctions disciplinaires peuvent également être mises en oeuvre en application des statuts particuliers et des professions des personnes concernées : personnels enseignants et hospitaliers des centres hospitaliers et universitaires, praticiens hospitaliers, chercheurs, médecins, pharmaciens.

Enfin, des sanctions pénales prévues par la loi Huriet modifiée peuvent être engagées à l'encontre de ceux qui ne respectent pas les obligations qu'elle leur impose. Leur détail ainsi que l'échelle des peines figurent à l'annexe 1.

L'attention de la mission a été appelée par les associations sur plusieurs points, sujets à critiques.

- Le CCPPRB après avoir examiné le dossier de recherche et rendu son avis, n'est plus tenu au courant du déroulement de celle-ci, notamment de son intervention ou de sa fin.

- Les sujets contaminés ne sont pas informés de l'évolution ni des résultats préliminaires des essais thérapeutiques dont ils sont l'objet, comme le prévoit l'article L 209-12 ;

- la déclaration non systématique des effets indésirables empêche que toutes les garanties des personnes soient assurées.

- La communauté médicale ne diffuse pas d'information sur les nouveaux essais qui démarrent.

2.2. Les essais thérapeutiques sont de nature diverse

Il peut s'agir de:

- l'évaluation d'une substance nouvelle, potentiellement thérapeutique, en vue d'obtenir

son autorisation de mise sur le marché ;

- l'emploi d'un médicament dans des indications qui ne figurent pas sur l'autorisation de mise sur le marché ;
- l'association de deux ou plusieurs médicaments ;
- l'étude d'un nouveau schéma thérapeutique ;
- la mise au point d'une nouvelle présentation galénique.

A côté des essais thérapeutiques qui sont les plus fréquents, quelques recherches sont menées sur les vaccins.

2.3. Les essais thérapeutiques passent schématiquement par différentes phases

phase I : qui correspond à l'administration pour la première fois chez l'homme d'un nouveau produit pour déterminer avec le plus de précision possible la dose maximale tolérée.

phase II : dont l'objectif principal est d'évaluer l'activité et l'efficacité thérapeutiques

phase III : qui consiste à réaliser des essais thérapeutiques comparatifs, pour démontrer l'intérêt de la nouvelle molécule ou des nouvelles modalités thérapeutiques par rapport aux traitements de référence.

phase IV : qui vise entre autres objectifs à déceler et quantifier les effets indésirables.

2.4. Les situations irrégulières identifiées ont trait essentiellement aux médicaments

L'article L 511 du csp et l'article 1^o paragraphe 2 de la directive 65/65/CEE du Conseil des Communautés Européennes du 26.01.1965 donnent du médicament une définition identique.

Est un médicament :

- toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives

ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales ;

- tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques.

Lorsque le premier de ces critères s'applique, le produit constitue un médicament "par présentation" ; en revanche, s'il est fait application du second critère, le produit est un médicament "par fonction". Rien ne s'oppose à ce qu'un produit puisse constituer cumulativement un médicament par présentation et par fonction.

En ce qui concerne la notion de médicament par présentation, il résulte de la jurisprudence de la Cour de Justice des Communautés et de la Cour de Cassation qu'une substance ou une composition est présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives :

- non seulement lorsqu'elle est décrite ou représentée comme tel, éventuellement au moyen de notices, d'étiquettes ou d'une présentation orale ;

- mais aussi chaque fois qu'il apparaît de manière certaine aux yeux d'un consommateur moyennement avisé que la substance ou la composition concernée devrait avoir -cu égard à sa présentation- un effet curatif ou préventif.

La jurisprudence tient compte de différents critères tels que la forme galénique (tablettes, pilules ou cachets...) donnée au produit concerné, son conditionnement, l'emballage et la notice qui l'accompagnent.

Il faut relever qu'aucune définition de la notion de maladie, incluse dans le critère de présentation ne figure dans la directive 65/65/CEE et que la jurisprudence admet que la maladie ne peut recevoir que les définitions les plus communément admises sur le fondement des connaissances scientifiques (arrêt Delattre de la Cour de Justice des Communautés 21.03.1991 point 39).

En ce qui concerne la notion de médicament par fonction, il résulte de la jurisprudence qu'est un médicament par fonction tout produit administré en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier des fonctions organiques, même s'il "ne possède pas de propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines". C'est ce qu'on pourrait appeler la condition "nécessaire" pour qu'il y ait médicament par fonction.

Il appartient au juge de constater que le produit est ou n'est pas administré en vue de prévenir ou guérir les maladies humaines. Cette seule constatation -qui doit faire l'objet d'une motivation précise et concrète- interdira ou n'interdira pas de le considérer comme un médicament par fonction. Le fait que la substance ait ou n'ait pas de propriétés curatives est sans incidence sur sa qualification.

Mais cette seule condition "nécessaire" ne suffit pas : il faut également -si le juge constate que le produit est administré en vue de prévenir ou guérir les maladies humaines- qu'il fonde son appréciation sur la méthode du cas par cas. Il doit alors appliquer au produit un des critères retenus par la Cour de Justice des Communautés dans l'arrêt Van Bennekom (30.11.1983) élargis par l'arrêt Upjohn Company (16/04.1991), "en l'état actuel de la connaissance scientifique, ou encore en fonction de ses modalités d'emploi, de l'ampleur de sa diffusion et de la connaissance qu'en ont les consommateurs".

Il s'agit donc d'analyser les propriétés pharmacologiques d'un produit par rapport à ses modalités d'emploi et par rapport à la diffusion du produit et à la connaissance qu'en ont les consommateurs.

Il appartient au juge du fond, s'il se conforme à la méthode d'analyse communautaire admise par la Cour de Cassation (Assemblée Plénière 06.03.1992 arrêt relatif à la vitamine C), de dire si un produit est ou non un médicament.

En application de l'article L 601 du CSP, aucune spécialité pharmaceutique, c'est à dire aucun médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale, "ne peut être débitée à titre gratuit ou onéreux si

elle n'a pas reçu, au préalable, une autorisation de mise sur le marché délivrée par l'agence du médicament".

En ce qui concerne les produits, autres que les médicaments régulièrement autorisés en vertu de l'article L 601 du CSP, présentés comme bénéfiques pour la santé, l'article L 551, alinéa 2 du même code permet de contrôler la publicité ou la propagande les concernant.

Il s'agit de produits qui sont aux termes de l'article L. 551 "présentés comme favorisant le diagnostic, la prévention ou le traitement des maladies, des affections relevant de la pathologie chirurgicale et des dérèglements physiologiques, le diagnostic ou la modification de l'état physique ou physiologique, la restauration, la correction ou la modification des fonctions organiques".

Il résulte de ces dispositions qu'elles s'appliquent incontestablement à des substances que la définition du médicament appréhende de façon incertaine, tels les produits cosmétiques et diététiques classiques.

La publicité pour de tels produits est soumise à une procédure de visa préalable (articles R 5045 à R 5051 du CSP) instruite par le ministère de la santé (sous-direction de la pharmacie), après avis de la commission chargée du contrôle de la publicité et de la diffusion de recommandations sur le bon usage des médicaments.

Ce visa préalable "P.P." (publicité produits) permet au ministre de la santé d'une part de contrôler "l'exactitude des propriétés annoncées" sur la base d'un dossier justificatif (article R 5050 du CSP), d'autre part de s'assurer que des allégations excessives ne font pas du produit un médicament.

3. Repérage de situations problématiques

Certaines situations problématiques sont connues depuis longtemps. Beaucoup sont clairement considérées comme illégales. Parmi celles-ci peu ont déjà fait l'objet de poursuites.

Les investigations de la mission font ressortir que ces situations sont susceptibles de se rencontrer, avec des degrés de gravité plus ou moins importants, en milieu institutionnel comme en milieu non institutionnel :

a) Le milieu institutionnel recouvre essentiellement les établissements publics de santé.

C'est ainsi que le recueil d'informations effectué par l'association ARCAT-sida en vue de réaliser la 3ème édition du répertoire des essais thérapeutiques en France a permis d'identifier

- 134 centres hospitaliers, dont 48 en Ile-de-France ;
- 242 services hospitaliers (médecine interne, maladies infectieuses, maladies infectieuses et tropicales, immuno-hématologie), dont 117 en Ile-de-France.

Il existe de grandes disparités entre services dans les activités consacrées à la recherche clinique, ceux-ci pouvant réaliser de 1 à 25 essais.

b) Le milieu non institutionnel revêt des situations variées : personnes privées, associations régies ou non par la loi de 1901, des sociétés (anonymes ou à responsabilité limitée ...).

La mission a relevé des difficultés de localisation des "acteurs" : pluralité des adresses, modification des sièges sociaux au cours des années, relais étrangers, ce qui entrave l'efficacité des pouvoirs publics.

Les irrégularités portées à la connaissance de la mission ont fait l'objet de la rédaction d'une fiche. L'ensemble de ces documents est regroupé dans la deuxième partie du rapport.

3.1. En milieu institutionnel (hôpitaux et instituts de recherche) les situations suivantes ont été identifiées :

1. Non soumission d'un essai thérapeutique à un comité consultatif de protection des personnes : **fiche n° 1, fiche n° 2 ;**

2. absence de déclaration d'intention à l'agence du médicament : recherches biomédicales qui auraient dû faire l'objet d'une déclaration d'intention : **fiche n° 2, fiche n° 4, fiche n° 5 ;**

3. manque de qualité dans la rédaction des lettres d'information, renseignements incomplets : **fiche n° 6 ;**

4. signature des consentements a posteriori, après engagement de l'essai selon l'information d'un expert en méthodologie des essais ;

5. modalités de recrutement des malades discutables : **fiche n° 4 ;**

6. exercice illégal de la médecine : **fiche n° 7, fiche n° 11 ;**

7. utilisation à titre compassionnel, hors autorisation de mise sur le marché ou hors indication d'un médicament en cours d'essai dans le sida : **fiche n° 2, fiche n° 3, fiche n° 7.**

Les interlocuteurs de la mission ont abordé à plusieurs reprises les problèmes posés par les limites apportées à la prescription .

Des praticiens, pour lesquels le soin prime sur la recherche clinique, ont déclaré ne pas inclure certains malades dans un essai mais leur prescrire :

- des molécules innovantes, une association de médicaments, dès que circulent des informations sur leur efficacité, avant que les résultats des essais thérapeutiques en cours, menés à l'échelon national ou international, aient fait l'objet d'une publication dans une revue scientifique ;

- un médicament dans une indication ne figurant pas sur l'AMM mais pour lequel des essais, dont les résultats sont très encourageants, sont en cours de réalisation.

Ces problèmes sont particulièrement aigus en pédiatrie (**fiche n° 2**).

3.2. En milieu non institutionnel, il ne s'agit pas à proprement parler d'essais thérapeutiques. Si les documents d'information ou de publicité font parfois état d'essais, ceux-ci ne répondent en fait pas à l'ensemble des exigences légales. Il s'agit le plus souvent d'une mise en vente directe de produits, accompagnée de publicité.

1. double exercice illégal de la médecine et de la pharmacie : **fiche n° 8, fiche n° 9, fiche n° 10, fiche n° 11, fiche n° 15, fiche n° 18 ;**

2. exercice illégal de la pharmacie : **fiche n° 12, fiche n° 13, fiche n° 14, fiche n° 16, fiche n° 22 ;**

3. exercice illégal de la médecine : **fiche n° 17, fiche n° 19, fiche n° 20 ;**

4. publicité mensongère et infractions au code de la consommation : **fiche n° 12, fiche n° 14, fiche n° 21, fiche n° 23, fiche n° 25.**

3.3. D'autres situations ont été relevées

Par ailleurs d'autres situations ont été signalées qui pourraient faire l'objet d'investigations complémentaires :

1. cas d'une pratique qui s'apparente à un essai : **fiche n° 24 ;**

2. utilisation abusive de titres de docteur et de professeur, laissant croire qu'il s'agit de docteurs en médecine ou de professeurs universitaires-praticiens hospitaliers, alors que le plus souvent on a affaire à des docteurs ès sciences, des biologistes ...

3. appropriation par certains auteurs de pratiques illégales du nom d'une personnalité à son insu, dans des documents d'information en vue de valoriser leurs propres travaux et rendre crédibles leurs pratiques ;

4. utilisation d'un numéro et du nom d'un brevet d'invention déposé pour désigner un procédé thérapeutique ou un médicament, alors que cette formalité ne préjuge en rien de la valeur thérapeutique : **fiche n° 9** ;

5. menaces, intimidation et pressions ;

6. escroquerie : **fiche n° 12, fiche n° 15, fiche n° 18, fiche n° 22** ;

7. en cas de poursuite des auteurs présumés d'infractions, dépôts de plaintes de leur part pour diffamation ou non assistance à personnes en danger.

4. Les moyens juridiques d'action et les démarches entreprises par l'administration

4.1. L'administration disposé d'un cadre juridique complexe

- La loi Huriet définit le cadre légal et prévoit des sanctions spécifiques.
- Par ailleurs certaines situations rencontrées comportent un exercice illégal de la médecine et/ou de la pharmacie entrant dans le champ d'application des articles L.376, L. 376.1-2-3, L. 517 et L.518 du CSP.
- On constate aussi des infractions variées réprimées par le droit pénal (telles que publicité mensongère, escroquerie, abus de confiance, etc..).

Enfin il faut relever des manquements aux règles spécifiques propres aux différentes professions concernées : règles d'éthique, de déontologie, bonnes pratiques cliniques et bonnes pratiques pharmaceutiques, obligations imposées par les organismes de recherche, manquements susceptibles de mesures disciplinaires.

4.2. Les services et organismes chargés de faire appliquer la loi Huriet et de traiter les cas litigieux sont nombreux et dispersés

La direction générale de la santé du ministère des affaires sociales, de la santé et de la ville est chargée de mettre en oeuvre la politique de santé publique, ce qui inclut donc l'application de la loi Huriet.

Jusqu'à la création de l'agence du médicament par la loi n° 93-5 du 4 janvier 1993, la direction de la pharmacie et du médicament assurait la mise en oeuvre de la politique générale dans le domaine de la pharmacie et du médicament. Il lui incombait à ce titre, de traiter la plupart des dossiers relatifs à des pratiques illégales tant en ce qui concerne le

médicament que les produits bénéfiques pour la santé ainsi que les objets, appareils et méthodes.

Lors de la création de l'agence, les attributions de l'ex-direction de la pharmacie et du médicament lui ont été transférées en ce qui concerne les établissements de fabrication et les médicaments.

Les attributions n'ayant pas fait l'objet de ce transfert ont été confiées à la direction générale de la santé où a été créée une nouvelle sous-direction de la pharmacie.

4.2.1. Les principaux acteurs :

a. la sous-direction de la pharmacie

Cette sous-direction a une triple mission : prendre les mesures permettant d'assurer la qualité des professionnels de la pharmacie, veiller aux bonnes règles de fonctionnement des structures assurant la distribution ou la dispensation des médicaments, et garantir leur bon usage.

Outre l'élaboration de la législation et de la réglementation applicables à l'ensemble des produits pharmaceutiques et assimilés, la sous-direction de la pharmacie exerce ses compétences dans les domaines suivants :

1) Sécurité sanitaire dans le domaine de la distribution des produits relevant des deux agences du médicament

La sécurité sanitaire des médicaments avec AMM et de certains autres produits relève du contrôle de l'agence du médicament et de l'agence nationale du médicament vétérinaire en ce qui concerne leur fabrication et leur publicité. La sous-direction de la pharmacie apporte

sa collaboration dans ce domaine, notamment en participant aux commissions d'AMM, de la publicité, de la pharmacovigilance et des stupéfiants.

Cependant, la sécurité sanitaire de ces médicaments et produits dépend également du respect des bonnes pratiques de distribution, qui relèvent du ministère chargé de la santé, par l'intermédiaire des services déconcentrés.

Ainsi, à titre d'exemple, la sous-direction de la pharmacie suit certaines enquêtes des services déconcentrés et donne des instructions sur les dispositions à adopter pour prévenir des accidents ou incidents dûs à de mauvaises pratiques de distribution, notamment dans les établissements de santé ou dans les pharmacies d'officine. Elle met en place, en liaison avec la sous-direction du système de santé et de la qualité des soins, le nouveau régime de distribution des médicaments dérivés du sang. Elle a également la charge des problèmes liés à la rétrocession des médicaments par les pharmacies hospitalières.

2) Sécurité sanitaire des autres produits

La sous-direction de la pharmacie intervient également, en liaison avec les services déconcentrés, en matière de préparations magistrales, de préparations hospitalières, de dispositifs médicaux présentés comme conformes à la pharmacopée etc...

La sous-direction de la pharmacie exerce une activité importante en matière d'exercice illégal de la pharmacie. Elle adresse aux entreprises qui mettent sur le marché des produits correspondant à la définition du médicament mais dépourvus d'AMM des mises en demeure de cesser la commercialisation de ces produits, et saisit les tribunaux compétents lorsque ces mises en demeure ne sont pas suivies d'effet.

D'autres produits, qui ne constituent pas des médicaments, mais qui revendiquent une action "bénéfique pour la santé" au sens de l'article L.551-10 du CSP sont soumis à une procédure de visa préalable en matière de publicité.

La sous-direction instruit cette procédure après avis de la commission de publicité des médicaments.

La sous-direction de la pharmacie a également en charge le contrôle de la publicité des objets, appareils et méthodes qui prétendent avoir une action bénéfique pour la santé : il s'agit là d'une procédure de contrôle a posteriori, qui permet, après avis d'une commission spécifique, d'interdire certaines de ces publicités.

La sous-direction de la pharmacie a donc à la fois une activité de conception et de gestion. Elle travaille en collaboration avec les autres sous-directions de la DGS et la division sida, ainsi que les autres directions du ministère des affaires sociales telles que la direction de la sécurité sociale et la direction des hôpitaux, avec l'agence du médicament, l'agence nationale du médicament vétérinaire, l'agence française du sang, ainsi qu'avec les différents ministères concernés comme, par exemple, ceux chargés de l'économie et du budget, en particulier la direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes, de l'industrie, de la justice, de l'agriculture, etc... Elle organise de nombreuses réunions de concertation avec l'ordre des pharmaciens et les différentes organisations professionnelles.

Il faut noter enfin qu'à l'occasion de la réorganisation de la direction générale de la santé, un bureau a été créé à la sous-direction de la pharmacie. Il s'agit du bureau PH4, intitulé bureau des médicaments et des cosmétiques. Il a en particulier pour mission la définition du médicament et le contrôle de l'information et de la publicité des produits et objets, appareils et méthodes bénéfiques pour la santé.

b. La sous-direction des professions de santé

Entre autres missions, cette sous-direction est chargée de l'exercice des professions médicales :

- réglementation, qualification, déontologie...,

- contentieux :

- plaintes contre les professionnels ;
- exercice illégal de la médecine ;
- refus d'autorisation d'exercice.

C'est le bureau des professions médicales PS2 qui est compétent dans ces matières.

En cas d'exercice illégal de la médecine, il peut être amené à intervenir dans l'instruction des dossiers relatifs aux essais concernant le sida.

Les articles L.376, L.376-1-2-3 du csp, prévoient les sanctions applicables :

- 5 000 F à 60 000 F d'amende et-ou- 10 jours à 3 mois d'emprisonnement (en cas de récidive 20 000 F à 120 000 F d'amende et-ou 1 à 6 mois d'emprisonnement) ;

- 5 000 F à 30 000 F d'amende (20 000 à 60 000 F d'amende et-ou- 6 jours à 6 mois d'emprisonnement en cas de récidive) ;

- 50 000 F d'amende et emprisonnement de deux ans ainsi qu'en cas de condamnation, une peine accessoire d'interdiction temporaire d'exercice de la profession d'une période de dix ans au plus.

c. L'agence du médicament

L'agence du médicament née de la fusion partielle entre la direction de la pharmacie et du médicament et le laboratoire national de la santé a été créée par la loi du 4 janvier 1993 relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et du médicament.

L'article L. 567-1 introduit dans le csp par cette loi précise que la création de l'agence du médicament, établissement public de l'Etat soumis à son contrôle, a pour objectif de

"garantir l'indépendance, la compétence scientifique et l'efficacité administrative des études et des contrôles relatifs à la fabrication, aux essais, aux propriétés thérapeutiques et à l'usage des médicaments, en vue d'assurer, au meilleur coût, la santé et la sécurité de la population et de contribuer au développement des activités industrielles et de recherche pharmaceutique".

L'article L. 567-2 du CSP résultant des lois des 4 et 18 janvier 1994 ainsi que des dispositions réglementaires prises pour leur application précise les compétences et les missions de l'agence en matière de police sanitaire, de bon usage du médicament et du réactif de laboratoire, de développement des activités industrielles et commerciales.

Les missions de l'agence du médicament en matière d'AMM, d'essais et d'inspection de la pharmacie

- L'autorisation de mise sur le marché

Cette autorisation préalable prévue à l'article L.601 du CSP concerne tous les médicaments fabriqués industriellement, c'est à dire les spécialités pharmaceutiques définies depuis 1992 comme "tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale ainsi que les médicaments destinés à la préparation magistrale à l'officine et caractérisés par une dénomination spéciale".

La loi du 4 janvier 1993 confie cette compétence, précédemment attribuée au ministre de la santé, au directeur de l'agence du médicament. Il a la capacité de modifier, suspendre ou retirer une AMM, avec un devoir parallèle d'information des ministres concernés (santé, sécurité sociale, industrie, économie).

La délivrance des AMM est un des actes essentiels de l'agence du médicament qui, selon les informations recueillies, a réussi, à la fin de l'année 1994, à résorber les retards existants en ce qui concerne les nouvelles demandes d'AMM et même de modifications d'AMM.

- Les essais

L'article L.562-2 du CSP donne compétence à l'agence pour "participer à l'application des lois et règlements relatifs aux essais, à la fabrication, à l'importation, à l'exportation, à la mise sur le marché des médicaments à usage humain..".

Il résulte de ces dispositions que l'agence est indiscutablement compétente en matière d'essais déclarés.

Toutefois, en ce qui concerne les essais non déclarés et les essais effectués sur des volontaires sains, les limites et les conditions d'exercice de sa compétence peuvent poser problème. Le conseil d'Etat pourrait être saisi d'une demande d'avis sur ce point.

Il en est de même des "expérimentations sauvages" impliquant un exercice illégal de la pharmacie qui demeurent contrôlées par le ministère chargé de la santé (sous-direction de la pharmacie).

- L'inspection de la pharmacie

Cette activité relevait jusqu'alors de la compétence exclusive des inspecteurs de la pharmacie placés sous l'autorité du ministre de la santé.

- *Inspecteurs susceptibles d'intervenir*

La nouvelle loi distingue :

- le service de l'inspection et des établissements pharmaceutiques de fabrication qui appartient désormais à l'agence dotée d'un corps spécifique d'inspecteurs ;
- l'inspection de la distribution qui reste confiée aux pharmaciens inspecteurs.

L'article L.209-13 du CSP prévoit que les médecins inspecteurs de santé publique et les inspecteurs de l'agence du médicament ont qualité pour veiller au respect des dispositions du livre II bis du CSP.

Compte-tenu du faible nombre actuel d'inspecteurs de l'agence du médicament (- 12), les pharmaciens inspecteurs de santé publique (PHIS) ont été habilités, depuis le 25 mars 1993 et jusqu'au 31 décembre 1995, comme inspecteurs de l'agence du médicament pour intervenir dans les conditions prévues par les articles R 5089-16 à R 5089-20 du CSP.

- Contrôles des activités d'essais cliniques

L'article L.209-13 du CSP fait référence aux activités à inspecter et non pas explicitement à des établissements, où les médecins inspecteurs et les inspecteurs de l'agence du médicament peuvent entrer légalement.

Il en est de même dans l'article L.567-9 (5°) du CSP pour les inspecteurs de l'agence du médicament qui contrôlent les bonnes pratiques de fabrication (BPF) et les essais toxicologiques (BPL - bonnes pratiques de laboratoire) et cliniques (BPC) dans les établissements pharmaceutiques industriels.

Il faut souligner que le contrôle de l'ensemble de la chaîne pharmaceutique assuré par les PHIS est aujourd'hui partagé entre ceux-ci et les inspecteurs de l'agence du médicament.

- Activités d'essais cliniques et d'exercice illégal de la pharmacie dans les établissements pharmaceutiques

L'intrication de ces activités peut concerner des établissements pharmaceutiques où, seuls, les inspecteurs de l'agence du médicament ont accès, mais ne sont pas habilités pour constater les exercices illégaux de la pharmacie.

En revanche, la constatation d'un exercice illégal de la pharmacie peut être effectuée par les PHIS.

- *Activités d'essais cliniques et d'exercice illégal de la pharmacie dans les établissements non pharmaceutiques.*

Selon la mission, les PHIS et les inspecteurs de l'agence du médicament semblent avoir actuellement, dans ce cas, un droit d'accès aux lieux de fabrication.

Pour les établissements non pharmaceutiques, les enquêtes et les contrôles peuvent être réalisés par les inspecteurs de la DGCCRF (ex : cas des produits à la frontière du médicament) ou par les officiers de police judiciaire : dans ces cas, les PHIS et les inspecteurs de l'agence du médicament peuvent les assister dans leurs investigations.

De plus, pour les laboratoires de recherche (INSERM, CNRS, CHU, universités, associations diverses...), les cas litigieux requièrent l'organisation de missions conjointes des corps d'inspection relevant des ministères chargés de la santé, de l'enseignement supérieur et de recherche, ainsi qu'éventuellement de l'agence du médicament.

d. L'agence nationale de recherche sur le sida (ANRS)

C'est seulement en 1987 qu'un programme national de recherches sur le sida a été établi au ministère de la recherche. Depuis 1989 une structure spécifique a été créée, l'agence nationale de recherches sur le sida (ANRS). Son ministère de tutelle est aujourd'hui le ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche. Elle est constituée en groupement d'intérêt public (GIP) associant le ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche, le CNRS, l'INSERM, l'institut Pasteur. Par contre, elle a encore peu de relations avec le ministère chargé de la santé, le seul lien étant la présence, à titre personnel, du directeur général de la santé dans le conseil d'administration.

Le comité interministériel du 17 février 1994 a décidé de modifier les statuts de l'ANRS pour intégrer le ministère chargé de la santé parmi les membres du GIP, mais sans contrepartie financière. Le conseil d'administration de l'ANRS du 10 juin 1994 a entériné le principe de cette participation du ministère chargé de la santé, mais sans en déterminer les modalités pratiques, en particulier ses apports. Cette décision d'intégration du ministère chargé de la santé parmi les membres du GIP n'a pas encore été suivie d'effet.

Le service scientifique comprend trois cellules scientifiques : recherche biologique fondamentale, recherche clinique et épidémiologique, sciences de l'homme et de la société. Elles assurent le secrétariat scientifique de quatre comités scientifiques sectoriels (1 : virologie, biologie moléculaire et cellulaire, 2 : immunologie, 3/4 : recherches cliniques et épidémiologiques, 5 : sciences de l'homme et de la société), le suivi des actions coordonnées dans leur secteur, l'évaluation et le suivi des projets de recherche et des demandes de bourse, la mise en place d'appels d'offres spécifiques, l'organisation de groupes de travail et d'animation de la recherche.

La cellule "essais thérapeutiques et vaccinaux" est chargée d'assurer la mise en place et le suivi administratif et juridique des essais cliniques et vaccinaux dont l'ANRS est promoteur, en particulier mise en conformité du protocole avant sa soumission à l'avis d'un CCPPRB, constitution du dossier pour la demande d'avis à la commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL), déclaration de l'essai à l'agence du médicament, information aux directeurs et pharmaciens des hôpitaux du démarrage de l'essai.

Le service information et communication de l'agence organise huit à dix fois par an des réunions d'information et l'ANRS soumet depuis 1993 les protocoles d'essais thérapeutiques à un groupe composé de cinq associations de lutte contre le sida (groupe "traitement et recherche thérapeutiques" - TRT 5 -, associations AIDES, ARCAT-SIDA, ACT-UP, VLS et Action-traitement), pour discussion avec les cliniciens responsables.

L'effort de l'ANRS est surtout dirigé vers la mise en oeuvre d'actions coordonnées (AC) destinées à soutenir la recherche sur des thèmes considérés comme prioritaires par l'agence. Il en existe deux types :

- les actions coordonnées d'animation (ACA) qui assurent la coordination et les interactions de recherches auxquelles un soutien a été au préalable assuré sous forme de contrats ;

- les actions coordonnées programmes (ACP) qui sont directement pilotées par un comité scientifique ad hoc institué par l'ANRS. Elles regroupent des équipes de recherche travaillant dans le même domaine et qui ont proposé des projets à l'ANRS.

Les actions coordonnées programmes ont un budget propre. En 1993, elles étaient consacrées à la recherche vaccinale, à la recherche de nouveaux médicaments et méthodes thérapeutiques, aux essais thérapeutiques, à la virologie médicale à visée thérapeutique, à la recherche épidémiologique, aux enquêtes sur les comportements sexuels.

L'ANRS accorde aussi des soutiens contractuels de recherche, des bourses de recherche, des soutiens logistiques.

e. Les organismes de recherche

L'institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM)

L'INSERM est membre du GIP-ANRS. Au sein de cet organisme a été mise en place une "intercommission investigations cliniques et évaluation des procédures diagnostiques et thérapeutiques" qui instruit les dossiers de projets de recherche biomédicale présentés à l'INSERM, et dont une des missions est de clarifier les conditions de mise en oeuvre des recherches par rapport à la loi Huriet.

Une convention passée le 28 octobre 1993 entre l'ANRS et l'INSERM a permis à l'ANRS de reprendre à son compte les engagements de l'INSERM en qualité de promoteur de recherches biomédicales dans le domaine du sida. L'INSERM n'est donc plus directement promoteur de recherches biomédicales dans ce domaine.

Le service commun 10 de l'INSERM "essais thérapeutiques et infection par le VIH", créé en 1990, donne un appui méthodologique aux comités de direction des actions coordonnées 5 (essais thérapeutiques) et 11 (virologie médicale) de l'ANRS. Il est sollicité sur l'ensemble des protocoles d'essais thérapeutiques qui lui sont soumis, assure la coordination des essais multicentriques nationaux et internationaux de l'ANRS, en s'appuyant sur un outil de gestion télématique de tous les aspects des essais, développe le respect des bonnes pratiques cliniques (BPC) et le contrôle de la qualité. Il propose aussi son appui méthodologique et technologique (informatique et bases de données) aux essais dont l'ANRS n'assure pas la mise en oeuvre.

Le directeur général de l'INSERM détient le pouvoir "de suspendre l'activité d'un directeur d'unité lorsqu'il estime que cette activité est de nature à compromettre le fonctionnement de l'unité" (article 20 du décret n°83-975 du 10 novembre 1983 relatif à l'organisation et au fonctionnement de l'INSERM).

Il convient de souligner en outre, que le directeur de l'INSERM a saisi les deux instances supérieures de l'INSERM, le conseil d'administration et le conseil scientifique, d'une demande de réflexion approfondie sur les problèmes de déontologie de la communication entre les chercheurs et la population dans le domaine de la recherche biomédicale et en santé.

Le centre national de la recherche scientifique (CNRS)

Le CNRS est membre du GIP-ANRS. L'ampleur exacte de son effort dans la recherche sur le sida est difficile à établir étant donné que beaucoup d'unités ou d'équipes du CNRS ne

travaillent qu'à temps partiel dans ce domaine. Les données quantitatives établies par le CNRS à l'occasion du rapport Montagnier sont en cours d'actualisation.

Il y a des interfaces entre INSERM et CNRS, des unités de chaque organisme utilisant des personnels de l'autre ainsi que de nombreuses interfaces avec les universités.

Le département des sciences de la vie du CNRS a constitué un comité opérationnel pour l'éthique dans les sciences de la vie (COPE) chargé d'aider les chercheurs à interpréter et appliquer la loi Huriet, et de détecter d'éventuelles failles éthiques dans les projets de recherche bénéficiant du soutien du département des sciences de la vie. Il a, en particulier, publié un "guide pour l'éthique en sciences de la vie" comportant notamment un mode d'emploi de l'application de la loi Huriet à l'usage des laboratoires et des délégations régionales du CNRS.

Il a aussi élaboré un questionnaire détaillé, à remplir lors de la demande de renouvellement ou de création d'une unité à partir du 1er janvier 1995, pour l'examen des travaux du point de vue des risques biologiques et de l'éthique. Pour les recherches impliquant l'humain, ce questionnaire aborde les points relatifs à l'utilisation de données personnelles ou de dossiers médicaux et ceux relatifs à la mise en oeuvre de recherches biologiques, médicales ou comportementales. Il invite aussi les chercheurs à évoquer les questions rencontrées non répertoriées par le questionnaire. Il s'interroge aussi sur l'opportunité d'un "secret recherche" qui permettrait aux chercheurs de ne pas se voir opposer, dans le cadre de leurs travaux, des considérations liées au "secret médical".

L'Institut Pasteur

Fondation reconnue d'utilité publique, l'institut Pasteur est aussi membre du GIP-ANRS. Il continue de jouer un rôle de premier plan dans la recherche sur le sida (premiers isollements de virus VIH, collaboration avec des chercheurs de l'Assistance

Publique-Hôpitaux de Paris pour la mise au point des premiers tests de dépistage). Il a également ses propres services cliniques.

Les universités et les centres hospitaliers et universitaires

Il faut relever également que dans les centres hospitaliers et universitaires, et dans certains laboratoires universitaires, ainsi que dans le cadre d'associations relais, ont lieu de nombreuses recherches sur le sida.

Certaines d'entre elles posent problème par rapport aux règles relatives aux essais. Malgré le caractère clairement irrégulier de certaines pratiques constatées, et souvent notoires, aucune mise en oeuvre des sanctions prévues par la loi Huriet, ni aucune procédure disciplinaire n'ont été rapportées. Toutefois, comme dans les organismes de recherche, les préoccupations d'organisation d'une réflexion institutionnelle et d'une information adéquate sur les lois relatives à l'éthique, en particulier sur la mise en oeuvre de la loi Huriet-Sérusclat se développent. Voir **fiche n° 1, fiche n° 6 et fiche n° 22.**

Les réflexions et la mise en place de dispositifs de concertation et d'application des lois sur l'éthique, en particulier la loi Huriet, se développent dans les milieux institutionnels. Il serait très opportun de favoriser des rapprochements entre toutes les personnes impliquées en vue de plus grands échanges des expériences et d'une harmonisation des pratiques.

f. le ministère de la Justice

Le ministère de la Justice adresse aux procureurs (procureur de la République auprès de chaque tribunal de grande instance - procureur général auprès de chaque cour d'appel) des instructions pour la conduite de l'action publique et plus généralement la mise en oeuvre de la politique du gouvernement en matière de lutte contre la délinquance.

Au sein du ministère, cette responsabilité incombe essentiellement à la direction des affaires criminelles et des grâces.

Chaque citoyen qui se prétend victime d'une infraction (crime, délit, contravention) peut déclencher l'action publique, soit en adressant une plainte au procureur de la république, soit en déposant une plainte, avec constitution de partie civile, devant un juge d'instruction. Dans ce dernier cas, l'instruction de la plainte est obligatoire, sous réserve de la consignation par le plaignant d'une somme dont le montant est fixée par le juge d'instruction dès le début de la procédure.

Le droit de déposer plainte selon l'une ou l'autre de ces modalités est toutefois limité par l'obligation de ne pas dénoncer des faits délictueux inexistantes : le plaignant encourt une responsabilité en cas de dénonciation calomnieuse.

Le ministre chargé de la santé peut déposer plainte contre l'auteur présumé d'une infraction qui met en jeu la santé publique (en particulier infraction à la loi Huriet, exercice illégal de la médecine ou de la pharmacie). De même, le directeur de l'agence du médicament peut également porter plainte pour les infractions commises dans les secteurs relevant de sa compétence.

En ce qui concerne plus particulièrement le secteur des essais en matière d'infection à VIH, il a été indiqué à la mission, lors d'un entretien avec le directeur des affaires criminelles et des grâces, auquel assistaient également les sous-directeurs de la législation criminelle et de la justice criminelle, qu'en l'absence de centralisation des statistiques au ministère, il était difficile d'avoir une vision globale des différentes poursuites engagées sur le territoire national et des décisions judiciaires intervenues. L'affaire faisant l'objet de la fiche n° 8 ayant défrayé la chronique est toutefois bien connue.

Le directeur des affaires criminelles a proposé de mener une enquête auprès des différents parquets afin de dresser l'inventaire des décisions judiciaires rendues dans ce domaine ainsi que des affaires en cours d'instruction suffisamment identifiées.

Cette proposition a recueilli l'assentiment de la mission.

Il paraît également souhaitable que la pratique consistant à faire assister les officiers de police judiciaire par des inspecteurs de santé publique soit développée lors de l'instruction des plaintes : cette méthode permet une meilleure efficacité pour rassembler les éléments constitutifs de l'infraction.

**g. la direction générale de la concurrence, de la consommation
et de la répression des fraudes (DGCCRF)**

Relevant du ministère de l'économie et des finances, plusieurs de ses services peuvent intervenir pour assurer la qualité et la sécurité dans le domaine de la santé publique :

- bureau F1 : affaires sociales et santé : chargé de la commercialisation des produits, des réseaux de distribution et du suivi du coût des médicaments ;
- bureau G2 : droit de la consommation ;
- bureau H3 : qualité et sécurité des produits manufacturés.

Auprès d'elle peut se réunir un groupe interministériel de la sécurité domestique (GISD), qui peut associer à ses travaux les services concernés du ministère chargé de la santé, dans le cadre d'un groupe de travail "Santé".

Les textes du code de la consommation applicables sont en particulier :

1) Publicité

- article L.121-1 : interdiction de toute publicité comportant des allégations, indications ou présentations fausses ou de nature à induire en erreur ;

- article L. 121-6 : les infractions aux dispositions de l'article L.121-1 sont punies des peines prévues à l'article L 213-1 (infra) ;

2) Conformité et sécurité des produits et services

- Obligation générale de conformité: article L.212-1. Dès la première mise sur le marché, les produits doivent répondre aux prescriptions en vigueur relatives à la sécurité et à la santé des personnes, à la loyauté des transactions commerciales et à la protection des consommateurs.

- article L.213-1 : emprisonnement de trois mois au moins, deux ans au plus et d'une amende de 1000 F au moins, 250 000 F au plus, pour quiconque aura trompé ou tenté de tromper le contractant soit sur la nature, l'espèce, l'origine, les qualités substantielles, la composition ou la teneur en principes utiles de toutes marchandises....soit sur les risques inhérents à l'utilisation, les contrôles effectués, les modes d'emploi ou les précautions à prendre.

- article L.213-2 : doublement de ces peines si ces délits ont eu pour conséquence de rendre l'utilisation de la marchandise dangereuse pour la santé de l'homme...

- article L.213-3 : peines prévues à l'article L. 213-1 en cas de falsification de denrées servant à l'alimentation de l'homme ou de substances médicamenteuses, et en cas d'exposition, de mise en vente ou de vente de ces denrées et substances.

- Mesures d'urgence : article L. 215-5. Possibilité de saisie... et article L.215-7. Possibilité de consigner, dans l'attente des résultats des contrôles nécessaires,... des produits susceptibles d'être falsifiés, corrompus ou toxiques, des produits susceptibles d'être impropres à la consommation, des produits susceptibles d'être non conformes aux lois et règlements en vigueur et de présenter un danger pour la santé publique .

- article L.221-1 : Les produits et les services doivent, dans des conditions normales d'utilisation ou dans d'autres conditions raisonnablement prévisibles par le professionnel, présenter la sécurité à laquelle on peut légitimement s'attendre et ne pas porter atteinte à la santé des personnes.

- Sur cette base peuvent être pris (article L. 221-5) en cas de danger grave et immédiat, des arrêtés pour suspendre la fabrication, l'importation, l'exportation, la mise sur le marché d'un produit et pour le retirer de tous lieux où il se trouve.

4.2.2. Les modalités et les limites de l'action administrative sur les cas litigieux

Au sein de l'administration, il appartient au ministère chargé de la santé de lutter contre les produits en situation irrégulière à l'égard de la législation du médicament.

Cependant, on constate des différences entre ce ministère et celui qui est chargé de la consommation quant à l'interprétation de la définition du médicament. Ces différences sont liées à un double enjeu :

de santé publique : faut-il préférer, dans ce domaine, les instruments du droit commun de la protection des consommateurs (loi du 21 juillet 1983 relative à la sécurité des consommateurs) ou les vérifications systématiques et a priori prévues au livre V du CSP ?

économique : le secteur économique de la pharmacie et celui de la grande distribution sont en compétition sur le marché en forte croissance des biens de santé.

L'action du ministère chargé de la santé contre les médicaments en situation irrégulière se heurte à de nombreuses difficultés. Certaines ont déjà été relevées :

- l'imprécision des textes ;
- les divergences d'interprétation de la part des autorités chargées de la santé et de la consommation ;
- les difficultés de transposition et d'interprétation de la jurisprudence européenne et française ;
- l'évolution de la situation au niveau communautaire ;
- le nombre considérable de produits litigieux, permettant à chaque entreprise d'invoquer la présence sur le marché, jusqu'ici non sanctionnée, de multiples produits analogues.

Il faut y ajouter :

- la difficulté d'appréhender un secteur très mouvant, où les produits, et même les entreprises, se renouvellent sans cesse ;
- la lenteur des procédures judiciaires ;
- la faiblesse des amendes prévues, qui n'ont aucun caractère dissuasif ;

. article L.517 CSP : 3 600 à 30 000 F (7 200 à 60 000 F en cas de récidive) et-ou emprisonnement de 6 jours à 6 mois pour l'exercice de la pharmacie par des non pharmaciens ;

. article L. 518 CSP : 360 à 15 000 F (1 800 à 16 000 F en cas de récidive) et-ou emprisonnement de 6 jours à 3 mois pour les infractions à la fabrication, à la mise sur le marché ou à la publicité des médicaments.

Les risques encourus par les entreprises contrevenantes n'ont ainsi aucune commune mesure avec les profits qu'elles escomptent de leurs ventes.

Dans ces conditions, les interventions du ministère de la santé ont, aujourd'hui, une portée plus symbolique que réellement efficace : elles ne peuvent guère avoir d'effet que sur les entreprises de bonne volonté. Des voies nouvelles doivent être recherchées.

Il faut évoquer enfin, le cas particulier des compléments nutritionnels. En effet, ceux-ci, sans faire échec aux prescriptions curatives, peuvent présenter un intérêt dans l'infection à VIH, d'où la nécessité que présente une législation ou une réglementation spécifique sur les compléments alimentaires.

Celle-ci paraît d'autant plus nécessaire que certains de ces produits sont annoncés abusivement comme des alternatives crédibles au traitement de référence.

Rappelons à ce sujet, qu'un expert, s'appuyant sur l'absence de fondements scientifiques justifiant leur administration et la possibilité de risques à long terme, a récemment dénoncé dans la presse la vente hors pharmacies des suppléments nutritionnels fortement dosés et a demandé l'élaboration d'un texte législatif régularisant celle-ci.

Cette réglementation pourrait ne concerner que quelques types de produits bien définis afin de les encadrer. Elle devrait préciser les composants ou associations de composants admissibles, leur dosage maximal, les informations incitatives pouvant figurer sur les emballages ou tous autres supports publicitaires.

Il ne faut pas sous-estimer les difficultés d'évaluation de ces situations et les contraintes de toutes natures (techniques, juridiques, économiques) qui risquent de s'opposer durablement à une action efficace de la part de l'administration. Elle a cherché à résoudre ces difficultés par la mise en place de commissions et groupes de travail tant au ministère chargé de la santé qu'au ministère chargé de la consommation :

- commission des objets, appareils et méthodes sur la publicité ;
- commission de contrôle de la publicité et de la diffusion de recommandations sur le bon usage des médicaments (article R.5047 du CSP) ;
- groupe de travail informel de la direction générale de la santé ;
- groupe interministériel de la sécurité domestique.

4.2.3. La fonction d'inspection et de contrôle

a) En matière de médicament, le rôle essentiel de contrôle incombe à l'agence du médicament en application de l'article L.203-13 de la "loi Huriet" aux termes duquel : "les médecins inspecteurs de la santé et, dans la limite de leurs attributions, les inspecteurs de l'agence du médicament ont qualité pour veiller au respect des dispositions du présent livre et des textes réglementaires pris pour son application".

La compétence de l'agence en matière d'essais résulte de l'article L.562-2, alinéa 1° (voir supra). Celui-ci donne à l'agence la mission de participer à l'application des lois et règlements relatifs "aux essais, à la fabrication, à l'importation des médicaments à usage humain...".

C'est sur ordre de mission du directeur général de l'agence que les enquêtes sont menées par les inspecteurs qui établissent leurs rapports selon la procédure contradictoire.

En cas de poursuite pénale, le directeur général de l'agence transmet le dossier au procureur de la république compétent. Le ministre chargé de la santé est simplement informé de cette transmission (articles R 5089- 19 et 20 du CSP).

Le ministre chargé de la santé dispose d'un pouvoir général de tutelle sur l'agence du médicament prévu par l'article R 5089-1 du CSP.

Par ailleurs, s'agissant de médicaments très spécifiques, innovants et très coûteux (on peut citer à titre d'exemple les facteurs de croissance hématopoïétiques), le ministre chargé de la santé conserve le pouvoir d'autoriser l'utilisation de ces substances lors de leur administration, à l'occasion d'essais cliniques, en association avec des antirétroviraux.

b) En matière de produits présentés comme "bénéfiques pour la santé" et d'objets, appareils et méthodes.

Le pouvoir de contrôle incombe à la sous-direction de la pharmacie de la direction générale de la santé, en particulier du bureau PH4.

L'article L.564 du CSP donne compétence aux pharmaciens inspecteurs de la santé pour rechercher et constater les infractions aux lois sur la répression des fraudes et plus généralement à toutes les lois qui concernent l'exercice de la pharmacie et des textes réglementaires pris pour leur application. Avant l'intervention de la loi n° 94-43 du 18 janvier 1994 (article 31.II), ils avaient également compétence pour rechercher et constater les infractions aux articles L.551 (publicité ou propagande sur les produits présentés comme bénéfiques pour la santé) et L.552 (publicité ou propagande sur les objets, appareils et méthodes) du CSP.

La loi du 18 janvier 1994 en retirant l'article L.552 de l'article L.564 du CSP interdit, en l'état, l'intervention des pharmaciens inspecteurs en ce qui concerne la publicité ou la propagande en matière d'objets, appareils et méthodes.

On ne peut que s'interroger sur les nouvelles conditions d'exercice du contrôle et de l'inspection dans ce domaine. La DGCCRF conserve certes un pouvoir d'investigation et même de saisine du procureur. Il semble nécessaire de prévoir une loi rétablissant au ministre de la santé une compétence dans ce domaine de santé publique.

4.3. Plusieurs procédures sont actuellement engagées

De l'étude des 25 situations analysées, il ressort que les démarches suivantes ont été entreprises :

- Des mises en demeure : **fiche n° 9, fiche n° 13, fiche n° 14, fiche n° 22 ;**
- Des enquêtes complémentaires : **fiche n° 22 ;**
- Des dépôts de plaintes pénales : **fiche n° 8, fiche n° 12, fiche n° 13, fiche n° 14 ;**

Il faut relever que malgré des condamnations prononcées, deux cas de récidives ont donné lieu à de nouvelles actions en justice : **fiche n° 8, fiche n° 18.**

4.4. Qu'il s'agisse du milieu institutionnel ou du milieu non institutionnel, il ressort de ces observations que :

- ces situations irrégulières sont souvent connues mais avec une insuffisante précision, et surtout une difficulté de caractériser leurs aspects délictueux et d'en apporter les preuves susceptibles d'être produites en justice ;

- lorsque ces irrégularités sont clairement établies, les poursuites sont rarement diligentées. Quand elles le sont, elles sont parfois classées sans suite pour manque de preuve ;

- la longueur des procédures est souvent dissuasive pour ceux qui entament des poursuites, ce qui risque de les démobiliser ;

- le montant même des condamnations pénales prononcées par les tribunaux, et les montants prévus par le CSP (voir supra 4.2.2.), ne sont pas assez dissuasifs pour leurs auteurs alors que parallèlement de gros bénéfices peuvent être retirés des dites pratiques irrégulières.

Il faut toutefois noter que les sanctions prévues par la loi Huriet sont beaucoup plus importantes (voir annexe 1) mais qu'elles n'ont pas encore eu l'occasion d'être appliquées.

Enfin, il convient de relever que les associations régies par la loi de 1901 ne peuvent faire, en l'état actuel de la législation, l'objet de véritables contrôles.

4.5. Plusieurs caractéristiques permettent de présumer du caractère irrégulier de certaines pratiques

De telles pratiques existent et sont bien connues depuis longtemps. Elles ne sont pas spécifiques au sida, mais elles connaissent une montée en puissance compte tenu de l'état actuel des moyens thérapeutiques .

Faute de preuves et de possibilités suffisantes de qualifier pénalement les faits constatés, les services et organisations concernés sont tentés de sous-estimer leurs moyens d'agir.

Il importe contre cela d'essayer de préciser quelques critères, permettant de rassembler un faisceau de présomptions en vue de mettre en évidence le caractère malhonnête d'une pratique :

- revendication d'exclusivité, avec incitation de non recours aux (ou d'abandon des) traitements de référence ;
- exigences financières manifestement abusives, éventuellement accompagnées de pressions ;
- difficultés éventuelles d'identification : changements de dénomination, d'adresses, de téléphone, nombre d'intermédiaires, renaissance sous un autre nom d'entités ayant fait l'objet de mises en demeure ou de poursuites ;
- présentation d'un produit comme guérissant à la fois plusieurs maladies, et mettant en péril la vie du malade ;
- absence de mention sur la composition du produit, sur sa toxicité éventuelle et sur la conduite à tenir en cas d'incident.

5. Dérives identifiées

5.1. En milieu institutionnel, les principales dérives sont liées aux facteurs suivants :

- volonté délibérée de ne pas appliquer la loi, ignorance de la loi nouvelle, méconnaissance de certaines dispositions, interprétations défaillantes ;
- crainte d'un avis défavorable du comité consultatif de protection des personnes ;
- parfois absence de promoteur et d'assurance couvrant la responsabilité civile ;
- absence d'avis de CCPPRB, notamment en cas d'association de deux médicaments autorisés ou de volonté d'établir un nouveau schéma thérapeutique d'un médicament autorisé ;
- consentement éclairé mal formulé ;
- absence de déclaration d'intention à l'agence du médicament ;
- financement de la recherche sur le budget global de l'hôpital ;
- lourdeur des protocoles ;
- pression des patients pour obtenir un bénéfice immédiat ;
- déficit de formation aux possibilités et aux contraintes résultant de l'état de développement des méthodes et des exigences légales ;
- insuffisance alléguée du personnel qualifié pour répondre à ces exigences: manque de moyens pour traiter les données (par ex. absence ou manque de moniteurs d'études cliniques ou techniciens d'études cliniques, intégrés dans des équipes permanentes) ;

- incidences éventuelles de la répartition actuelle des compétences dans le domaine exploré par la mission: défauts de coordination des différentes instances, leurs rôles respectifs dans le suivi des essais thérapeutiques et des pratiques parallèles.

La lourdeur des essais thérapeutiques conduit parfois les praticiens à utiliser à titre compassionnel :

- un médicament n'ayant pas d'autorisation de mise sur le marché en France ;
- une association de médicaments faisant l'objet d'un protocole d'essai thérapeutique validé à l'étranger mais non en Europe ;
- ou bien à faire sur un petit nombre de malades, des tests diagnostics ou thérapeutiques, appelés communément "essais informatifs" ou "par petites touches".

5.2. Dans le milieu non institutionnel les pratiques parallèles prolifèrent

Cette situation s'explique par la gravité de la maladie, à très fort retentissement social, comme dans d'autres maladies dont les perspectives de guérison ou d'amélioration restent très incertaines.

Il est possible que certaines de ces pratiques soient utiles quand elles se présentent comme complémentaires et abordent des aspects de qualité de vie, de bien-être, de relations humaines, non ou pas toujours prises en considération par les traitements officiels. L'essentiel est qu'elles ne détournent pas des traitements de référence.

Mais il est possible aussi que d'autres soient dangereuses pour la santé.

Parfois accompagnées de fortes pressions commerciales et morales elles révèlent alors un charlatanisme pur.

Leur développement est facilité par tout un contexte contemporain d'exigences nouvelles auxquelles la population est très sensible.

Il peut s'agir d'aspects très variés, axés sur la qualité de vie en général: écologie, qualité de l'alimentation (compléments nutritionnels), culture du corps, développement personnel en vue d'apprendre à mieux maîtriser son existence et son avenir.

D'autres dimensions en sont la séduction de l'irrationnel, l'attraction de l'exotisme et des médecines parallèles, offrant l'espoir que devant l'impuissance de la "science officielle", d'autres thérapies pourront être efficaces.

L'absence de perspectives proches de traitement efficace et de vaccin, entretient un sentiment d'impuissance à fort impact social, encore plus spécifique au sida étant donné l'âge des personnes atteintes.

Nombreux sont les promoteurs de ces pratiques parallèles ou dites complémentaires qui peuvent tirer parti de ce climat général. Quelques uns ont tendance à démarcher certains des relais associatifs de la lutte contre le sida pour récupérer leur notoriété au profit de leurs intérêts.

L'impact de certains traitements douteux est particulièrement fort, donc potentiellement plus dangereux pour la santé publique, lorsqu'il existe des réseaux de médecins et de malades, et/ou des groupes de pression défendant ces traitements. Par ailleurs des professionnels de la santé peuvent servir de référence à ces pratiques, parfois à leur insu (documents d'information ou de publicité).

Beaucoup s'entourent de mystère, de confidentialité, qu'ils justifient par leur caractère de pionniers, méconnus ou persécutés par la science officielle .

Enfin les conditions de promotion et de distribution de certains produits évoquent aussi parfois certains aspects du fonctionnement des sectes.

5.3. Le thème du sida donne lieu à une forte médiatisation

Les médias se font largement l'écho du thème de l'infection à VIH, pour lequel le public a un souci d'information permanente.

Il en résulte une forte sollicitation, tant auprès des patients que surtout des spécialistes du milieu institutionnel, à témoigner devant le public. Ceci entraîne le risque de diffusion de rumeurs et de déformations médiatiques qu'il s'agisse d'expériences individuelles ou d'orientations de recherche, avec des affirmations non fondées ou prématurées de résultats.

Le milieu non institutionnel recourt très largement à tous les moyens de communication susceptibles de favoriser la promotion de ces pratiques.

On peut regretter que l'impact de l'investissement consacré à une meilleure connaissance par le public de toutes les données relatives au traitement du sida soit contrebalancé par une désinformation diffuse.

DEUXIEME PARTIE

6. Fiches concernant les irrégularités identifiées

Parmi les situations problématiques identifiées grâce aux informations recueillies auprès de ses interlocuteurs et aux documents examinés, la mission en a retenu vingt cinq qui lui ont semblé particulièrement significatives.

Chacune d'elles est présentée sous forme de fiches numérotées de un à vingt cinq.

FICHE N°1

Il s'agit d'un praticien qui a prescrit à un groupe de sujets contaminés par le VIH, un médicament disposant d'une autorisation de mise sur le marché depuis de très nombreuses années, mais pour lequel le laboratoire pharmaceutique n'a pas formulé de demande d'extension des indications au sida.

En plus des nombreux signalements qui lui ont été faits, la mission détient plusieurs documents qui attestent que cette prescription s'inscrit dans le cadre d'une recherche biomédicale :

- un protocole d'étude (juin 1992) dont la rédaction ne se distingue en rien de celle qui est habituellement utilisée dans ce type de document avec notamment les "références de l'essai", le produit administré, les dates d'inclusion des sujets, leur nombre, les noms du coordinateur investigateur et du promoteur ;

- une lettre du prescripteur (juin 1993) à un confrère au sujet d'un de ses malades, qui indique que celui-ci "avait souhaité débiter cet essai..." "qu'il avait d'ailleurs à l'époque signé une feuille détaillée de consentement" ;

- deux abstracts de présentation à la conférence internationale sur le sida, qui s'est déroulée à Yokohama du 8 au 11 août 1994, concernant :

- . l'un, les résultats obtenus sur les lymphocytes CD4 et la charge virale d'un groupe de séropositifs asymptomatiques traités ;

- . l'autre, les effets dudit produit in vitro.

- des tableaux de présentation de l'étude faisant état des caractéristiques des patients, de l'évaluation clinique et biologique après un an de prise du médicament.

Les résultats de cette recherche ont été publiés dans la presse médicale, en janvier et mars 1995, dans deux revues spécialisées à diffusion internationale.

Le médicament concerné n'est habituellement pas utilisé dans le sida et, selon certains travaux, son administration prolongée serait même dangereuse, à l'origine de complications infectieuses et digestives. Aussi, cette conduite thérapeutique bien connue de l'ensemble du monde professionnel et associatif concerné par le sida, mise en oeuvre sans avoir été soumise à l'avis d'un comité d'éthique, est-elle très contestée.

Des démarches entreprises depuis plusieurs mois par le corps médical pour ramener son promoteur à une pratique orthodoxe, et l'inciter notamment à soumettre son protocole d'étude à l'avis d'un CCPPRB, n'ont pas abouti. C'est la crainte d'un refus opposé à son projet par ses pairs, qui motiverait l'attitude de l'intéressé. Examiné à l'automne 1994 par les membres de la commission des essais de l'ANRS, il aurait manqué une voix pour que l'essai thérapeutique en question soit retenu. La raison du refus de l'une des associations, exposée à la mission, était son exigence de voir exploiter le maximum de données scientifiques de la première expérimentation, avant que ne soit mise en route une seconde.

Actuellement, cette recherche et son investigateur font l'objet d'une forte médiatisation.

Cette situation constitue une déviance, une illégalité, devant laquelle le ministère chargé de la santé ne peut pas rester passif. Elle pose également la question des conditions d'acceptation des travaux menés sans l'aval explicite d'un comité d'éthique par les revues scientifiques de renommée internationale.

FICHE N° 2

Il a été fait état à la mission d'une recherche biomédicale sur la nutrition entérale portant sur dix enfants avec prélèvements sanguins répétés pour dosages d'albumine, et mesures de l'épaisseur de la peau. Comme il ne s'agissait pas d'une recherche relative à un produit innovant, il n'a pas été jugé nécessaire d'en faire part à l'agence du médicament et de soumettre le protocole à un CCPPRB. Cette situation n'est pas isolée.

Les protocoles expérimentés chez les adultes sont mis au point pour les enfants avec un décalage dans le temps d'au moins trois à quatre ans. Ceci explique la mise en oeuvre, à titre compassionnel, d'une monothérapie avec une nouvelle molécule qui a obtenu l'AMM pour les adultes, alors que le protocole d'essai n'en est qu'au stade de la préparation en pédiatrie, ou d'une association comportant cette molécule.

FICHE N° 3

Un pharmacien des Hôpitaux, s'est investi depuis 1988 dans le traitement de malades atteints du sida par une molécule destinée à une pathologie bien spécifique.

Il est cité comme la personne à contacter, sous la référence de docteur dans deux articles d'un même journal scientifique de diffusion internationale en 1989 et 1992.

Se pose le problème de son rôle en tant que pharmacien, notamment auprès du groupe d'étude de cette molécule, et de sa collaboration avec le médecin du laboratoire qui la distribue et qui serait intervenu dans un service de l'hôpital où exerce ce pharmacien.

L'application des règles éthiques dans cet essai a été soulevée par certains interlocuteurs de la mission : modalités de recueil des consentements éclairés, information sur les risques toxiques, notamment digestifs du produit, malades ne recevant que cette molécule.

Ce produit aurait été étudié *in vitro* dans ce même établissement hospitalo-universitaire et aurait montré une action protectrice des cellules mises en contact avec le VIH.

L'ANRS aurait demandé que d'autres études "*in vitro*" soient reconduites. Certains tests n'ayant pas démontré d'effet significatif du produit ; le laboratoire pharmaceutique devait faire une synthèse de tous les résultats disponibles des études *in vitro*, afin de soumettre à nouveau ce dossier à l'ANRS.

Les études préliminaires *in vivo* auraient débuté fin 1988 dans quatre établissements de soins et auraient été réalisés sur une centaine de patients : une moitié a reçu le produit, une autre de l'AZT.

Une association de séropositifs fait état en 1990 d'une bonne activité biologique de ce produit, sur le nombre des lymphocytes T4 en particulier, ainsi qu'une moindre fréquence des infections opportunistes. Elle cite la publication de ce pharmacien dans une revue

internationale en 1989 qui fait état de l'avis favorable du comité d'éthique de l'hôpital, du traitement de neuf sujets séropositifs pendant deux semaines, à éventuellement poursuivre selon la tolérance. Il est conclu que cette étude préliminaire semble montrer la valeur de cette molécule dans le traitement des infections à VIH, ce qui demande à être confirmé par une étude au long court sur un plus grand nombre de patients.

A la sixième conférence internationale du sida (20-24 juin 1990), ce pharmacien présente un abstract sur le traitement soit par l'AZT, soit par cette molécule, de 70 sujets infectés par le VIH. A la suite de plusieurs interventions, le laboratoire pharmaceutique se serait engagé à fournir le médicament aux patients. Il aurait présenté un dossier insuffisant et l'ANRS n'aurait pas souhaité faciliter la mise en route d'un essai randomisé. Outre-Atlantique, des médecins continueraient à expérimenter ce même produit hors protocole, en l'associant à l'AZT.

Un directeur de recherches au CNRS aurait présenté le produit, objet de l'étude, comme une thérapie alternative du sida.

La mission a été informée de cette étude par le témoignage d'associations et de praticiens.

Selon une revue publiée en 1993 par la même association (cf. supra), des critiques ont été faites sur les méthodes utilisées dans cet essai, en particulier l'étude n'aurait pas été effectuée en double aveugle. L'article précise qu'"il ne s'agissait que d'un essai préliminaire ouvert".

En 1993, une association sollicite par un nouveau courrier, l'octroi à titre humanitaire de ce produit. La mission ne connaît pas la suite réservée à ce courrier.

La mission estime nécessaire de clarifier les conditions exactes d'intervention du pharmacien et celles du déroulement de l'essai, de vérifier si ce produit continue d'être utilisé dans le sida.

FICHE N° 4

Pour être exploitables, les recherches biomédicales doivent être multicentriques, porter sur un nombre important de malades, pendant une durée suffisamment prolongée.

Le recrutement des sujets contaminés par le VIH en vue d'être inclus dans un essai thérapeutique n'est pas toujours aisé, non seulement en raison des critères requis pour être sélectionné, mais également en raison de la concurrence des équipes médicales.

Le recoupement des informations orales et écrites recueillies par la mission soulève la question de l'existence d'un réseau, d'une filière de recrutement à partir d'établissements prenant en charge des toxicomanes.

Un des abstracts, dont il est fait état dans la fiche n°5, concerne un essai thérapeutique mené dans une structure médicale d'accueil pour les toxicomanes. Bien que non experte, la mission a relevé un manque de rigueur dans un document résumant cet essai : objectif non précisé, nombre insuffisant de malades, schémas thérapeutiques et posologies non uniformes, courte durée du suivi. Il faut souligner, enfin, sa non déclaration à l'agence du médicament. Cet essai concernant une association médicamenteuse antirétrovirale aurait été conduit après que la phase I de détermination de la tolérance ait été réalisée, mais sans attendre les résultats d'une étude menée par un organisme de recherche, en 1992, pour une durée prévue de trois ans.

Selon le témoignage de deux personnes, lors d'entretiens distincts, un essai de phase I, sans bénéfice individuel direct aurait été effectué, en 1993, sur des volontaires sains, dont certains en provenance de structures d'accueil pour toxicomanes. Hébergés dans un hôtel, ces derniers auraient été perfusés avec la molécule étudiée, en ambulatoire, dans un établissement privé spécialisé. Le laboratoire pharmaceutique promoteur ayant décelé de la marijuana dans les urines de plusieurs d'entre eux aurait interrompu l'essai. Des volontaires auraient protesté pour n'avoir pas touché l'indemnité prévue par l'article L.209-15 du CSP.

La même filière de recrutement apparaît pour le chercheur, dont le cas est analysé dans la fiche n°7. Les examens de laboratoire portant sur les globules blancs sont réalisés sur des échantillons biologiques, soit prélevés dans l'unité de recherche sur des sujets contaminés, soit envoyés par des médecins traitants.

FICHE N° 5

La mission a voulu vérifier si les essais thérapeutiques qu'évoquaient les communications françaises faites, en août 1994, à la conférence internationale de Yokohama avaient bien été déclarés au ministre chargé de la santé, comme le prévoit l'article L.209-12 du CSP. Pour mener à bien cette vérification elle a procédé à une lecture, au hasard, une page sur deux, d'une partie des abstracts de la conférence, une lecture exhaustive exigeant trop de temps vu leur nombre : 2772 posters.

C'est ainsi qu'ont été relevés 5 abstracts d'auteurs français récapitulant des essais thérapeutiques qui, de l'avis de la mission et des personnes compétentes de l'agence du médicament, auraient dû être déclarés. Malgré les recherches effectuées à l'agence aucune trace de déclaration d'intention n'a été retrouvée.

Ces abstracts présentaient les résultats thérapeutiques obtenus au bout de plusieurs mois, soit avec un médicament soit avec une association médicamenteuse, dans des groupes d'adultes contaminés par le VIH dont le nombre variait de 12 à 44.

La mission craint, mais n'a pas procédé aux vérifications nécessaires, que les auteurs de ces essais non déclarés ne les aient pas soumis à l'avis d'un CCPPRB et qu'ils n'aient pas contracté une assurance garantissant leur responsabilité civile.

Deux autres abstracts faisaient état de recherches biologiques qui auraient dû être déclarées au bureau compétent de la DGS. Vérification faite, elles ne l'ont pas été. Elles portaient sur l'évolution des taux sériques de vitamines et d'hormones dans des groupes de 22 et 106 séropositifs.

L'interprétation de la loi est plus ou moins rigoureuse et celle-ci ne semble pas s'appliquer pour certains aux recherches biologiques.

Enfin, il faut signaler un huitième abstract résumant sur un tableau les caractéristiques de deux structures d'accueil pour des toxicomanes séropositifs, avec notamment les pathologies prises en charge.

FICHE N° 6

Une association de lutte contre le sida alerte une structure nationale pour dénoncer les conditions dans lesquelles les patients inclus dans un essai sont informés. Elle souligne en particulier l'absence de précision sur un prélèvement ganglionnaire qui est pourtant cité dans la liste des examens complémentaires prévus. Par ailleurs, le document d'information accompagnant l'engagement du consentement éclairé et transmis à la structure sus-citée, ne fait pas mention de la quantification du VIH dans le ganglion par une exploration spécifique. La crainte de l'association est que ces investigations mettent les patients en danger, sans que l'apport scientifique en soit réel.

L'association relève, de plus, les incertitudes concernant le traitement antirétroviral à poursuivre au-delà des 90 jours de l'essai.

Cet essai a été déclaré en juin 1994 à l'agence du médicament par la direction des affaires médicales d'un CHU, en tant que promoteur de l'essai *pilote* d'utilisation de l'association d'un anti-rétroviral avec un antimitotique. L'objectif annoncé est d'évaluer l'activité anti-VIH de cette association, ainsi que la tolérance clinique et biologique. Cette recherche est multicentrique et ouverte.

Deux investigateurs sont cités, avec le chef du service des maladies infectieuses de ce CHU, coordonnateur, ainsi qu'un professeur des universités-praticien hospitalier du service des maladies infectieuses d'un autre CHU.

Le CCPPRB localisé au CHU du promoteur, s'est prononcé favorablement en mai 1994, après les aménagements suivants : le nom et l'adresse du promoteur devront être rajoutés dans le protocole, les examens seront centralisés dans un seul centre spécialisé, une courte information sur les médicaments associés devra être incluse dans le protocole, notamment en ce qui concerne la posologie, la toxicité.

En septembre 1994, un médecin de l'association de lutte contre le sida écrit au médecin coordonnateur en lui demandant de bien vouloir lui faire parvenir le protocole complet de cet essai (protocole, cahier d'observations, note d'information aux patients et de consentement éclairé).

Ces documents, fournis en retour, citent un autre médecin comme responsable de la coordination de l'essai, rattaché à une unité de recherche dans une autre ville, et non plus le professeur d'université nommé dans la déclaration d'intention. Ce dernier, ainsi que ses collaborateurs sont déclarés investigateurs ainsi que deux médecins, dits associés, membres de deux autres laboratoires de recherche.

L'essai y est annoncé non plus comme un essai pilote mais comme une phase II. Les critères d'activité sont :

- * Tests virologiques multiples,
 - * Etude histopathologique ganglionnaire associée à une recherche virale *in situ*,
 - * Marqueurs de substitution,
 - * Et enfin l'évolution clinique,
- notions plus complètes que celles qui apparaissaient sur la déclaration d'intention.

La mission est en possession de deux documents qui mettent en évidence des différences de présentation entre la déclaration d'intention envoyée à l'agence du médicament et les justificatifs adressés à l'association de lutte contre le sida

Des incertitudes persistent sur la phase de l'essai, ses conditions de déroulement, en particulier en ce qui concerne l'application de la recommandation du CCPPRB sur la centralisation des examens dans un seul centre spécialisé, et la valeur des consentements éclairés.

Dans ce contexte, une inspection par l'agence du médicament pour étudier la réalité des conditions du déroulement de l'essai et apporter une réponse objective aux inquiétudes de l'association, est souhaitable.

FICHE N° 7

Il ressort de différentes sources d'information qu'un chercheur, docteur ès sciences, portant le titre de professeur par équivalence en tant qu'ancien directeur de recherches à l'institut Pasteur, aurait des pratiques qui s'apparentent à un exercice illégal de la médecine. Cette déviance apparaît dans plusieurs activités de l'unité de recherches au sein de laquelle il exerce.

1-Activités de recherche

La principale d'entre elles consiste à repérer lequel des deux types de globules blancs, lymphocytes ou macrophages, les virus prennent pour cible.

Cette activité de détection de la localisation virale est exercée non seulement à des fins de recherche, mais aussi à des fins diagnostiques et d'orientation thérapeutique. En effet en fonction de la localisation retrouvée, les sujets contaminés sont classés en deux catégories relevant d'un traitement différent. Un article du chercheur (cosigné avec des collaborateurs n'appartenant pas au corps médical), publié dans une revue scientifique en 1991, préconise un traitement antirétroviral dans un cas, l'abstention thérapeutique dans l'autre.

2 - Essais thérapeutiques

Premier produit

Le chercheur a participé à trois essais concernant un produit réputé pour avoir une activité immunomodulatrice dans le sida, fabriqué par un laboratoire pharmaceutique étranger. Il est présenté sur une page extraite du premier protocole d'étude comme investigateur principal. Les trois essais, dûment soumis à l'avis d'un comité d'éthique ou d'un C.C.P.P.R.B., sont maintenant terminés. Leurs résultats n'ayant pas démontré son efficacité antivirale, le produit testé n'a pas eu l'autorisation de mise sur le marché. Pour répondre aux sollicitations des investigateurs désireux de continuer à le prescrire, le laboratoire pharmaceutique a saisi

l'agence du médicament en vue d'obtenir l'autorisation de le délivrer dans le cadre d'un protocole humanitaire. Dans cet objectif, il a fourni un dossier contenant les lettres signées de demande d'autorisation temporaire d'utilisation du produit (ATU), accompagnées des listes de patients concernés avec, entre autres indications le schéma thérapeutique.

Parmi les demandeurs, figure le chercheur dont la liste comporte 113 patients (53 d'entre eux étant "sous" le produit, 63 "à mettre sous" le produit). Si la demande peut se justifier pour continuer le traitement de patients inclus dans l'essai de ce médicament, et chez lesquels des effets bénéfiques auraient été enregistrés, en revanche l'inclusion de nouveaux malades dans un protocole humanitaire comportant l'administration d'un produit dont l'efficacité n'a pas été démontrée, est contestable. Le projet du chercheur d'inclure de nouveaux malades s'apparente à la prolongation d'un essai et va à l'encontre de l'article L.601-2 du CSP. Selon celui-ci, l'ATU vise des médicaments "destinés à traiter des pathologies graves alors qu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique, dès lors que leur efficacité est fortement présumée au vu des résultats d'essais thérapeutiques"

Dans les courriers adressés à l'agence du médicament par le laboratoire et par l'intéressé, l'ambiguïté règne sur la qualification réelle de ce dernier en raison, notamment, de son titre de professeur. Il est présenté par le laboratoire et se présente lui-même comme investigateur.

Deuxième produit

Dans l'extrait du protocole d'étude d'un quatrième essai thérapeutique, il apparaît en première position, comme investigateur principal.

3 - Autres activités

Plusieurs éléments amènent à supposer que l'unité, dans laquelle l'intéressé travaille, a abrité, à côté de la recherche, des activités de suivi et de soins.

- Un médecin moniteur d'essais thérapeutiques déclaré au conseil de l'ordre des médecins, a officiellement travaillé dans l'unité d'octobre 1992 à juillet 1993. Plusieurs courriers, notamment ceux échangés avec un confrère dermatologue en désaccord sur la

prescription du premier produit, sus-cité, à l'un de ses propres malades, ne laissent planer aucun doute sur l'exercice d'une activité de soins par ce praticien au sein même de l'unité. Un autre médecin, qui lui a succédé, a continué d'assurer le suivi des patients traités avec ce produit.

- Aux questions répétées, posées par son supérieur hiérarchique, sur l'existence d'une activité clinique dans ladite unité, l'intéressé, après des réponses empreintes d'ambiguïté, a fini par préciser qu'un médecin examinait gratuitement les malades inclus dans l'essai thérapeutique relatif au premier médicament, mais ne prescrivait pas.

- Une brochure récente, préfacée par le chercheur, le présente dans plusieurs passages comme le prescripteur d'un traitement. C'est elle qui a déterminé une association de lutte contre le sida à alerter les deux ministres chargés de la santé et de la recherche.

Un fait est certain : ce professeur en vertu de l'article L.209-3 du CSP n'a pas la qualification pour être investigateur.

FICHE N° 8

Un ancien chercheur au CNRS, docteur ès sciences, est bien connu de la communauté médicale, des associations de lutte contre le sida, et de l'administration pour ses pratiques abusives.

Dès 1986, une association dont il est le directeur scientifique, fait la promotion des produits qu'il a conçus, et qui sont présentés sur un encart publicitaire comme doués de propriétés bloquant les cellules atteintes en cas de cancer et de sida. Ces produits n'ont fait l'objet ni d'une évaluation scientifique, ni a fortiori d'une autorisation de mise sur le marché. Fabriqués dans un laboratoire non autorisé (qui sera fermé sur ordre ministériel), ils sont prescrits par des médecins membres de l'association sus-citée, ainsi que par leur inventeur, et vendus en pharmacie sous forme de gélules.

La commercialisation de ces substances se poursuit pendant plusieurs années, et le chercheur porte plainte en justice pour diffamation contre plusieurs personnalités, notamment du monde médical, qui la condamnent vivement. Il sera débouté.

En 1990, la presse annonce qu'il noue alliance avec le responsable d'une association, qui a pour vocation la prise en charge d'anciens toxicomanes, en vue de pratiquer conjointement des essais thérapeutiques et de construire un laboratoire de recherches.

L'interruption des expéditions de produits prêts à l'emploi par un pays étranger voisin, conduit l'association promotrice à informer ses correspondants de la disponibilité de ces derniers en France, en tant que médicaments destinés à la réalisation de préparations magistrales à l'officine. Un pharmacien désigné comme détenteur d'un stock de matières premières fera l'objet d'une sanction disciplinaire de la part du conseil de l'ordre des pharmaciens.

S'appuyant sur l'article L.601-1 du CSP qui étend l'obligation d'une AMM à "tout médicament destiné à la réalisation de préparations magistrales à l'officine, et caractérisé par une dénomination spéciale", ce qui est le cas des produits en question, l'administration fait interdire, en septembre 1993, leur distribution en pharmacie.

En 1994, il ressort de la conclusion d'un rapport élaboré par un organisme de recherches, à la suite de plusieurs expertises réalisées sur l'un des principaux produits dans des laboratoires différents, qu'aucun argument virologique ne justifie l'usage thérapeutique de celui-ci en tant qu'agent antiviral vis à vis du VIH.

Ce rapport déchaîne la colère d'une association de soutien de l'ancien chercheur qui, par écrit, conteste la qualité scientifique de cette évaluation, et porte de lourdes accusations de négligences contre le ministre d'Etat chargé de la santé. Cette même association, dans le courant de l'année 1994, adresse une lettre circulaire à ses correspondants médecins faisant état de deux numéros de téléphone, dont l'appel permet de s'approvisionner en produits. La mission a vérifié qu'il était effectivement facile, en appelant l'un de ces numéros, de passer une commande et de se faire livrer à domicile.

Alléguant une demande d'informations adressée au ministre chargé de la santé, la mission a par ailleurs joint au téléphone un pharmacien installé à Londres. Celui-ci a déclaré qu'il vendait les produits en question sur prescriptions médicales, et que ceux-ci lui étaient expédiés par un laboratoire suisse. Ce dernier renseignement a été confirmé par le laboratoire.

La DGS possède un volumineux dossier contenant notamment les échanges de courriers avec les associations, les sociétés, qui constituent un important réseau de promotion et diffusion des substances concernées. Elle a engagé plusieurs actions, en particulier dans le courant de l'année 1993, visant à lui faire obstacle (demandes d'enquêtes conjointes médecins-pharmaciens- inspecteurs, envois de lettres de mise en demeure, alerte des conseils ordinaires).

Le ministère de la justice a été saisi de l'affaire. A la suite d'une plainte déposée par le ministre chargé de la santé, en 1989, pour exercice illégal de la médecine et de la

pharmacie, le chercheur a été inculpé en octobre 1990, reconnu coupable mais dispensé de peine, en mars 1994, par le tribunal de grande instance qui a statué sur son cas.

Les résultats d'une enquête menée dans une société commercialisant les produits interdits ont abouti à l'ouverture d'une information judiciaire en janvier 1994.

Par ailleurs, un conseil régional de l'ordre des médecins a infligé une sanction de deux mois d'interdiction d'exercer, en mars 1994, à un prescripteur.

Grâce à une publicité menée habilement sous une apparence scientifique, le marché de ces produits semble demeurer florissant. Deux articles récents, parus dans la presse médicale française, l'un en septembre 1994, l'autre en janvier 1995, résument des travaux relatifs à leur action, publiés en 1994 dans des revues scientifiques étrangères.

Des praticiens rencontrés ont indiqué à la mission que plusieurs de leurs malades leur avaient dit qu'ils avaient suivi un traitement par ces produits non autorisés.

Une association de lutte contre le sida spécialisée dans l'information, a déclaré recevoir un grand nombre d'appels au cours de l'année, concernant leur efficacité et les modalités pour se les procurer.

Si ce chercheur et ses émules se contentaient de vanter les drogues qu'ils prescrivent, la situation serait moins intolérable. Le pire est qu'ils dénigrent les médicaments conventionnels et incitent les malades à ne plus les prendre, ce qui est particulièrement grave pour ceux utilisés dans la prophylaxie des infections opportunistes.

FICHE N° 9

M. X, d'après son papier à en-tête, est chercheur scientifique-inventeur.

Dans les nombreux courriers qu'il adresse au premier ministre, au ministre chargé de la santé, à la direction générale de la santé depuis 1993, il vante les mérites d'un médicament, qu'il aurait mis au point, et qu'il déclare actif sur les cancers et le sida.

Il a effectivement obtenu un brevet de l'institut national de la propriété industrielle (INPI) pour une composition thérapeutique qui, contenant essentiellement deux variétés de légumes, agirait par application externe en "rétablissant l'équilibre du champ magnétique entourant le corps humain". A la question posée par la DGS, concernant les bases scientifiques sur lesquelles avait été délivré ce brevet, l'INPI a répondu que l'instruction "d'une demande de brevet porte sur des aspects essentiels juridiques... un brevet d'invention délivré ne laisse en rien présager des affirmations scientifiques ou techniques énoncées par l'inventeur dans sa description...".

Dans deux lettres datant de 1993, le chercheur demande au ministre chargé de la santé de lui donner l'autorisation de tester, lui-même, son produit dans les hôpitaux sur des malades atteints du sida en phase terminale. La DGS, l'ayant mis en demeure de cesser ses démarchages auprès des centres hospitaliers en vue d'y expérimenter son médicament, l'intéressé se prévaut de son brevet pour revendiquer ce droit.

La lettre de mise en demeure de la DGS n'empêche pas l'inventeur de continuer à envoyer des documents sur sa découverte dans les hôpitaux, comme en témoignent divers autres courriers échangés en 1993.

Une lettre recommandée avec accusé de réception de la DGS, adressée également en 1993, appelle avec insistance l'attention du chercheur sur le fait que son produit présenté comme guérissant "cancers et sidas", ne peut faire l'objet d'essais sur l'homme que dans le cadre de la loi Huriet, et en énonce les principales dispositions.

Des correspondances adressées à M.X par trois compagnies d'assurance témoignent de ses interventions pour contracter une assurance couvrant son éventuelle recherche biomédicale.

Certes le ton, le caractère parfois confus des courriers de l'intéressé, inclinaient déjà, en 1993, à s'interroger sur sa clairvoyance.

Mais en 1994 et 1995, la situation se dégrade :

- il interprète la lettre de rappel à l'ordre de la DGS sus-citée comme une autorisation de pratiquer des essais médicaux avec son produit en milieu hospitalier ;

- il considère à tort une correspondance d'une faculté de médecine comme un accord au déroulement d'un essai ;

- le seul obstacle, qu'il dit rencontrer, étant le problème de l'assurance pour laquelle il demande une subvention.

Dans un courrier de 1994, le chercheur fait part à la DGS de son intention de faire diffuser sa découverte par un réseau commercial, et de demander des dommages et intérêts au ministère de la santé pour les pertes subies depuis trois ans ("plusieurs millions de dollars").

En réponse, la DGS lui signifie qu'elle ne lui a donné aucune autorisation en vue de procéder à des essais médicaux, qu'elle a transmis tous ses courriers à l'agence du médicament, qu'elle se verrait contrainte de saisir le procureur de la République en cas de mise sur le marché de son produit.

Ultérieurement, M.X menace un fonctionnaire, auquel il a nommément destiné plusieurs de ses courriers, et le sous-directeur de la pharmacie d'une mise en examen "pour opposition aux essais d'un médicament... breveté et donc efficace".

Le cas de M.X pose le problème de la conduite à tenir par l'administration. Fallait-il :

- se limiter à essayer de régler l'affaire par écrit comme cela a été fait,
- recevoir l'intéressé et tenter de mettre à plat la situation ?

Toujours est-il que cet exemple illustre l'ambiguïté que peut faire naître dans certains esprits la délivrance d'un brevet, ainsi que les incertitudes qui persistent quant à la répartition exacte des compétences entre la DGS et l'agence du médicament.

FICHE N°10

M. Y se déclare chercheur scientifique par lettre adressée à Mme le Ministre des Affaires Sociales le 7 novembre 1994.

- Il se réfère à des essais effectués depuis 1985 sur le sida : plus de 60 volontaires auraient été traités, soignés et surveillés, sans aucune rechute. Le résultat final serait obtenu 8 jours après la première injection.

- Le traitement comporterait des injections intraveineuses quotidiennes d'un produit composé de deux molécules, qu'il aurait découvertes dans son laboratoire en octobre 1965. A la suite de l'injection de 2 cm³ de cette substance, le système sanguin se renouvellerait.

- Il refuse de communiquer la composition de son produit, tout en assurant qu'il n'est pas toxique.

La sous-direction de la pharmacie est chargée de l'instruction de ce dossier. L'allusion à des essais "médicamenteux" pourrait inciter à saisir le service d'inspection de l'agence du médicament, mais M.Y fait état de préparation de produits bénéfiques pour la santé, relevant de la compétence de cette sous-direction.

Du fait de la localisation de l'activité de M.Y, dans un lieu susceptible de ne pas être soumis à contrôle, il n'appartient pas aux corps d'inspection d'intervenir sur le terrain. L'intéressé pourrait être invité au ministère (sous-direction de la pharmacie) pour fournir des précisions sur ses activités. S'il se confirmait qu'il fait des essais, qu'il prescrit des traitements et distribue des produits (soit présentés comme bénéfiques pour la santé ou comme des médicaments), les solutions possibles sont :

- saisine du procureur de la république ou du doyen des juges d'instruction d'une plainte pour infraction à la loi HURIET, et exercice illégal tant de la médecine que de la pharmacie ;

- saisine de la DGCCRF.

FICHE N° 11

Une association régie par la loi 1901 est créée en 1993 sur l'initiative d'une personne, qui se déclare professeur d'université en Afrique noire, docteur ès sciences et docteur en médecine, en charge d'un hôpital traitant les lépreux.

Le but de cette association est l'étude et la recherche de nouveaux moyens thérapeutiques dans le sida, à partir de l'expérience acquise à l'hôpital traditionnel d'Afrique noire : 163 plantes médicinales utilisables dans l'affection à VIH et inscrites dans la pharmacopée française, sont préconisées selon les signes cliniques.

Le projet prévoit :

- la mise en place d'un laboratoire simple, d'une structure d'accueil des patients et de distribution des préparations médicinales ;
- L'organisation d'un enseignement sur les plantes, spécialement adapté au problème du sida ;
- La culture sur des terrains laissés en friche de plantes d'Europe ;
- L'approvisionnement en écorces d'arbres.

"Le recours aux savoirs anciens dans le domaine des plantes, apporterait aux praticiens des armes inattendues qui pourraient faire jaillir une première étincelle d'espoir".

Un protocole d'essai de "Traitement Traditionnel Européen dans le sida" est envisagé, avec un chiffre minimum de 30 patients. L'analyse de l'essai interviendra après une période de 3 ans permettant une évaluation précise, d'après le livret d'information de l'association.

Cette initiative a fait l'objet d'une publicité par le relais d'un article paru dans un journal local de province, vantant l'efficacité des plantes africaines et commentant les activités

de la présidente de l'association. Un livret complet sur les buts de l'association et les projets d'essai, a, de plus, été adressé au ministre chargé de la santé.

Le médecin inspecteur de santé publique du département d'implantation de l'association a été alerté par une plainte au début de l'année 1994, dénonçant la présence d'amibes dans les potions distribuées sous la responsabilité de la présidente de cette association.

Ce médecin inspecteur et le pharmacien inspecteur régional l'ont convoquée en juin 1994, à l'occasion d'un séjour en France, accompagnée d'un autre médecin biologiste, collaborateur au sein de l'association.

La présidente leur a expliqué que leur intention était de mettre au point des préparations à base de plantes, susceptibles, après un essai thérapeutique mené auprès de patients séropositifs, d'être utilisées dans le traitement de l'infection à VIH. La présidente aurait proposé ses décoctions à des patients qui l'auraient sollicitée, tout en les prévenant qu'un suivi médical était nécessaire. Elle a déclaré avoir été en contact avec 4 personnes. Leur but était d'étendre la diffusion de ces produits sur la scène internationale

Le médecin et le pharmacien inspecteurs l'ont alors mis en garde contre une pratique d'exercice illégal de la médecine et de la pharmacie, lui ont expliqué les démarches nécessaires à la mise en place d'un essai thérapeutique, et demandé de cesser tout contact avec des malades en France, en lui signifiant leur intention de porter plainte en cas de récidive.

Le document complet annonçant les buts de l'association et faisant référence à des essais sur des malades a été remis à la mission par la direction générale de la santé.

Le médecin inspecteur du département, à la demande de la mission, a synthétisé dans une note sa démarche associée à celle du pharmacien inspecteur régional .

La sous-direction de la pharmacie n'a pas jugé opportun de susciter une enquête sur la base du livret qui lui avait été transmis (cf. supra), et il semble qu'il n'y ait pas eu de véritable concertation entre les services de l'administration centrale et les services déconcentrés.

A ce jour, aucun constat n'a été établi sur une éventuelle activité de production ou de distribution de cette association. Il apparaît opportun de faire le point sur l'existence d'un stock de plantes africaines. En effet la plaquette d'information de l'association fait état d'une production de 6 à 7 tonnes par an dans l'hôpital africain.

Le procureur de la République pourrait être saisi sur la base d'une plainte de malade déposée auprès de l'inspection départementale de la santé et transmise à la DGS, car il est difficile au vu du dossier et en fonction des informations disponibles de faire la part entre un essai et un traitement.

FICHE N° 12

Il s'agit de la présentation par un promoteur, sous le nom d'une société anonyme, d'un traitement de l'immunité par des produits mis au point après 25 ans d'expérimentation. Le laboratoire de fabrication se situerait dans un autre pays européen.

Les indications annoncées sont "les cancers, le sida au stade III et IV, les états immunodéficients, la modulation immunitaire de la sénescence, l'arthrose banale, les hépatites A-B-C-Delta et certains états infectieux", d'après le document proposant une journée de formation aux prescripteurs potentiels.

Un brevet a été déposé auprès de l'Institut National de la Propriété Industrielle pour l'ensemble des formules commercialisées par cette société. Un contrat d'exclusivité a été signé avec une société de recherche.

Le président-directeur général de cette société a reconnu lors de l'enquête (cf infra), que ces médicaments étaient fabriqués sans expérimentation préalable, conformément au CSP français.

Le directeur technique de fabrication est chargé de l'achat, du contrôle des matières premières et des éléments de conditionnement.

Ce traitement est annoncé dans une plaquette adressée après un paiement de 50 F, et dans un livre de 448 p de "Traité théorique et pratique" rédigé par des médecins, pour le coût de 425 F, ainsi que dans deux cassettes vidéo, au prix de 500 F, relatant une journée complète de formation.

La publicité est diffusée directement auprès des médecins libéraux qui sont conviés à des journées de formation, telle celle organisée dans un hôtel de l'ouest de la France en juin 1994 pour le coût de 600 F, repas compris.

Chaque traitement comporte 60 gélules à prendre dans un ordre bien établi, à raison d'une gélule par jour (deux gélules réparties dans la journée pour certains traitements intensifs).

Au 1er février 1994, les tarifs pour la France, pour le sida étaient les suivants :

- phase d'attaque : produit 1, 600 F prix unitaire d'une boîte de 60 gélules,
- phase d'entretien : produit 2, 1 400 F la boîte de 60 gélules.

Une réduction de 50 % est accordée dans ces deux indications sur justificatifs pour les étudiants de moins de 25 ans, les chômeurs et allocataires du RMI.

L'action de l'administration, tant de la sous-direction de la pharmacie à la direction générale de la santé qu'à l'échelon décentralisé, l'inspection régionale de la pharmacie à la DRASS et au niveau départemental la direction de la consommation, de la concurrence et de la répression des fraudes, a permis au ministre délégué à la Santé de déposer le 18 janvier 1995 une plainte contre les responsables de la société pour infraction aux articles L.512, L.551, L.598 et L.601 du CSP, infraction réprimée par les articles L.517, L.518 et L.556, et de demander au tribunal de bien vouloir ordonner la fermeture temporaire ou définitive de cet établissement.

L'information est transmise au conseil national de l'ordre des pharmaciens pour qu'il se porte partie civile.

L'attention du directeur général de la santé a été attirée par plusieurs courriers sur les pratiques de cette société :

- Lettre de mars 1994 de l'ordre national des pharmaciens transmettant la documentation diffusée par cette société, qui préconise de faire procéder à une enquête sur le caractère illicite d'une telle activité au regard de la législation pharmaceutique.

- Lettre de mars 1994 de l'ordre national des médecins dénonçant les allégations d'une efficacité comparable à celle de l'AZT dans l'évolution du nombre des globules blancs chez des patients séropositifs.

Le conseil national de l'ordre des médecins déclare dans celle-ci prendre contact avec l'ordre des médecins d'un autre pays européen.

- Lettre de mai 1994 d'un médecin libéral d'Aquitaine qui a reçu une invitation à une journée de formation et s'est adressé à l'agence du médicament pour s'informer sur la valeur de la thérapie préconisée.

Le directeur des études et de l'information pharmaco-économiques, unité de la publicité et du bon usage de l'agence du médicament retransmet le 24 juin 1994 ce courrier à la direction générale de la santé, bureau juridique de la sous-direction de la pharmacie pour suite à donner.

- Rapport d'enquête de l'inspection régionale de la pharmacie de décembre 1994 qui met en lumière l'importance du réseau de diffusion et la référence à la directive européenne 92-73 pour couvrir de telles pratiques.

Les fichiers présentés aux enquêteurs comportaient 3 295 noms de malades en France et dans un pays voisin européen, et plus de 250 noms de médecins, dont 26 non prescripteurs, sur l'ensemble du territoire national.

L'objet social de cette société est de prendre des participations dans toutes les entreprises dont l'activité a trait à la production, diffusion et vente de produits pharmaceutiques. C'est ainsi que cette société a créé une entreprise de fabrication de "médicaments" en Europe et s'appuie sur la directive européenne 92/73/CEE du Conseil en date du 22 septembre 1992, notamment en son article 6, pour déclarer qu'elle peut, sans autres démarches, introduire et vendre en France "des préparations magistrales" fabriquées dans un autre état membre.

La directive pose comme principe que les médicaments homéopathiques doivent présenter un caractère d'innocuité, ce qui est toujours obtenu avec des dilutions supérieures à un niveau fixé. Peu de matières premières sont utilisées pour la fabrication de plus de 25 formules par cette société, les normes européennes de dilution étant toujours respectées.

Le méthode de promotion auprès du corps médical, la vente des produits auprès de patients souffrant de symptômes pour lesquels l'efficacité des traitements classiques est relative, révèlent le champ commercial qui s'ouvre ainsi à des réseaux organisés à grande échelle.

Dans ce cadre de pratique illégale de la pharmacie, l'administration a fait la preuve de sa capacité de coordination et d'information de la Justice pour que cesse une pratique commerciale abusant de la crédulité de patients atteints de maladies chroniques graves.

Se pose la question de poursuivre les médecins prescripteurs.

FICHE N°13

Une association pour le soutien des malades, régie par la loi de 1901, dont le siège social est bien connu d'une inspection régionale de la pharmacie, dispose de plusieurs antennes animées par des correspondants ou délégués, situées dans d'autres régions.

- D'après un document publicitaire, cette association a pour but de donner toutes ses chances au malade en l'aidant à mieux connaître sa maladie et les thérapeutiques officielles qui lui sont offertes, à s'informer et accéder aux traitements non officiels qui peuvent être prescrits en complémentarité. Elle inscrit parmi ses actions urgentes dans l'intérêt des malades "la prise en charge et la distribution de remèdes mis au point et fabriqués par "son" équipe de recherche...", équipe comprenant les deux piliers de l'association : un généraliste à la retraite, une personne s'octroyant à tort le titre de pharmacienne. Lesdits remèdes, extraits de plantes exotiques, auraient "des actions relativement spécifiques sur les diverses composantes de l'immunité".

- Sur un encart publicitaire, l'un d'entre eux est utilisé "dans les affections liées à une hypogammaglobulinémie : infections chroniques ou allergies :

- asthmes, bronchites chroniques, eczémas, psoriasis,
- rhinopharyngites à répétition des enfants,
- aphtoses rebelles,
- herpès,
- soutien immunitaire contre les infections opportunistes des immunodéficiences sévères et dans les maladies virales".

Le produit est conditionné sous deux formes galéniques : gélules et ampoules.

- Dès 1980, à la suite de plusieurs enquêtes de l'inspection régionale de la pharmacie, le ministre chargé de la santé dépose, à l'encontre d'une émanation de l'association, une plainte pour exercice illégal de la pharmacie auprès du procureur de la République. Cette plainte débouche sur un non-lieu, et l'association continue à poursuivre ses activités litigieuses.

Dans le courant de l'année 1990, l'attention de l'inspection régionale de la pharmacie est appelée à plusieurs reprises, notamment par des courriers de deux DRASS, sur la distribution au public par l'association de produits à visée thérapeutique.

Deux enquêtes sont alors diligentées au siège social de l'association, ainsi que dans un centre de recherches en dépendant.

Il résulte des investigations menées localement que :

- le centre de recherche, SARL dont l'association est le principal actionnaire, qui n'a pas le statut d'établissement pharmaceutique, met au point et en forme pharmaceutique (gélules, ampoules) dans des conditions de travail précaires et artisanales des produits issus de plantes exotiques ;

- l'association commercialise ceux-ci par correspondance au vu d'ordonnances rédigées par des médecins sympathisants et diffuse une documentation technique et médicale ;

- le succès rencontré par les produits est certain puisque d'après l'association, celle-ci a traité, au cours de l'année, 15 000 ordonnances en provenance de 500 médecins prescripteurs pour environ 8 000 malades.

Dans un compte rendu de la DRASS adressé au ministère en 1991, plusieurs propositions, dont deux qualifiées de scabreuses², sont envisagées pour résoudre la situation, mais la complexité, l'ancienneté de l'affaire et son ampleur géographique amènent à conclure à la nécessité d'une décision de haut niveau. Il est indiqué, par ailleurs, que les acteurs de l'association ne pouvant "être véritablement qualifiés de charlatans... seraient animés par un idéal... commun aux "chrétiens de gauche" ".

² faire entrer certaines préparations dans le régime des produits diététiques, obtenir que les autres soient prescrites sous forme de préparations magistrales.

- Après saisine du conseil national de l'ordre des pharmaciens, la direction de la pharmacie et du médicament, dans une lettre recommandée avec accusé de réception datant de 1992, fait part à l'association qu'elle commercialise un médicament, sans avoir respecté les obligations légales (obtention d'une AMM et d'un visa de publicité, fabrication et commercialisation par un établissement pharmaceutique autorisé). En conséquence, elle la met en demeure de régulariser sa situation pour éviter l'application des sanctions pénales prévues.

L'association continuant son commerce, la sous-direction de la pharmacie de la DGS maintenant chargée du dossier, dans une lettre de 1994 au ton plus comminatoire que dans le courrier précédent, la met en demeure une fois de plus de se conformer aux obligations légales, et lui intime l'ordre d'arrêter la commercialisation du médicament, et de cesser la diffusion de tout document publicitaire le concernant. Par ailleurs, une demande d'enquête sur l'association est adressée, dans le courant de 1994, à l'inspection régionale de la pharmacie.

Dans une correspondance envoyée à la DGS, la présidente de l'association précise qu'une réponse a été faite à la première lettre de mise en demeure de 1992 et qu'un rendez-vous au ministère était attendu. Elle sollicite, d'une part, une suspension, voire une prorogation du délai d'un mois imparti pour une mise en conformité avec la législation, d'autre part, une audience pour informer l'administration de l'action en faveur des personnes malades de l'association, qui compte plus de 2 700 adhérents.

Deux pharmaciens inspecteurs de l'inspection régionale concernée ont procédé à une enquête en décembre 1994 au siège social de l'association et à la SARL. D'après leur constat, la situation n'a pas évolué malgré la lettre de mise en demeure de l'été 1994. L'association continue à distribuer à ses adhérents et au corps médical les produits, que la SARL fabrique et lui rétrocède, en accompagnant ceux-ci d'une information sur leurs effets thérapeutiques. Le fonctionnement du centre de recherches relève toujours d'un savoir-faire artisanal, et ne s'inspire pas des bonnes pratiques de fabrication. Le chiffre d'affaires pour 1994 serait de l'ordre de 2, 5 MF HT.

La DGS en liaison avec l'agence du médicament a tous les éléments pour porter plainte et saisir le procureur de la République, ce qui vient d'être fait, pour exercice illégal de la pharmacie.

FICHE N°14

Un produit diététique contenant 55 éléments nutritifs, à teneur garantie en vitamines, est présenté en tablettes par une société anonyme. Selon la société distributrice en France, il s'agit d'un produit alimentaire, qui relève, donc, de la législation du ministère de l'agriculture et du service de la répression des fraudes.

En novembre 1992, une distributrice de la région parisienne écrit à une association de lutte contre le sida pour lui proposer cette formule de nutrition qu'elle utilise elle-même depuis 5 mois. Elle en vante l'absence de risque et la facilité d'emploi. "Ce produit, excellent complément, va donner le courage de mieux prendre en charge les problèmes de nutrition".

Cette personne se dit en mesure de parrainer l'association pour lui permettre de bénéficier de prix de gros, "ce qui pourrait être un énorme avantage pour de futurs utilisateurs adhérents :

- le prix tout public est de 595 F (conseillé),
- il arrive dans certains quartiers à des prix prohibitifs de 1 200 F (16ème arrondissement),
- les prix de gros, selon la quantité, peuvent varier de 456 F,35 à 320 F,52 meilleur prix".

La société distributrice en France publie un document dans lequel le président de son comité médical et scientifique précise que chaque distributeur doit répondre seul du respect des obligations fiscales.

Sont mis en avant les 3 P de la réussite :

Prendre les produits,

Porter le badge/Promouvoir la vidéo

Parler aux gens.

- Une DRASS de l'est de la France n'a pas pu engager d'action pour exercice illégal de la pharmacie contre le siège de la société distributrice. Celle-ci impose en effet à ses distributeurs, qui sont indépendants et responsables, de ne pas mentionner d'indications thérapeutiques dans les publicités en faveur de ses produits.

En revanche, la direction régionale de la concurrence de la consommation et de la répression des fraudes de cette région aurait constitué un dossier destiné au procureur de la République :

* En 1990, elle aurait fait procéder à des analyses qui auraient mis en évidence, comme indiqué sur l'étiquetage, des traces de plantes médicinales et de substances chimiques dans les produits alimentaires. La société distributrice les aurait fait enlever de leur composition.

* Elle aurait, par ailleurs, établi contre le siège un procès verbal pour publicité mensongère qui aurait été transmis à la Justice. Toutefois, cette procédure aurait peu de chances d'aboutir, les preuves étant insuffisantes.

Quelques cas de pathologie thyroïdienne ayant été observés à la suite de leur ingestion, le centre anti-poisons de la région concernée a procédé à la recherche dans ces produits de diverses substances. Celle-ci n'a décelé que la présence d'hormone thyroïdienne T3. Un lien de cause à effet aurait été établi entre cette dernière et l'apparition de dysfonctionnements thyroïdiens. Toutefois les personnes atteintes auraient présenté un terrain propice à ce type de manifestations.

Trois cas d'hépatites ont été également observés, mais l'imputabilité auxdits produits n'a pu être vérifiée.

Le centre anti-poisons conclut que les recherches n'ont pas permis de déceler la présence de facteurs toxiques, mais que le problème des régimes alimentaires vendus sans contrôle médical et parés de vertus illimitées reste posé.

Le bureau VSI (bureau observation de la santé, alerte) et la sous-direction de la pharmacie de la DGS ont été saisis de l'affaire.

- L'action du ministère de la santé est engagée depuis plusieurs années.

* En novembre 1992, la direction de la pharmacie et du médicament a mis en demeure cette société et l'a informée des agissements de ses distributeurs. Celle-ci a répondu qu'elle leur indiquait de ne faire figurer aucune indication thérapeutique sur les publicités.

* En juin 1993 une plainte pour exercice illégal de la pharmacie a été déposée auprès d'un tribunal de grande instance de la région parisienne contre une personne qui distribuait ces produits en les accompagnant de publicité revendant des indications thérapeutiques. Huit jours plus tard, le substitut du procureur répondait qu'il demandait à la gendarmerie de procéder à une enquête sur cette affaire.

* Trois autres distributeurs ont fait l'objet d'une mise en demeure, à la suite de laquelle ils se sont engagés à retirer les documents litigieux et à cesser leurs activités. L'un était lié au ministère de la santé et procédait à l'aide d'affiches, les deux autres étaient des pharmaciens d'officine. La DRASS, dont ces derniers relevaient, a procédé à une enquête, transmis le dossier au procureur et porté plainte auprès du conseil régional de l'ordre des pharmaciens.

Ce dernier a déclaré à la mission avoir été l'objet de menaces de la part de l'importateur de ces produits.

La sous-direction de la pharmacie, tout en engageant certaines démarches contre les distributeurs pour infraction aux règles relatives à la publicité, estime en l'état difficile d'engager une action contre cette société productrice étrangère. Selon les dernières informations recueillies, la DGS doit prochainement rencontrer des représentants de cette dernière.

Au delà de ces démarches qui ne concernent que la publicité, la mission estime nécessaire qu'une réflexion concernant l'ensemble de cette affaire soit poursuivie.

FICHE N°15

Cas de M. Y

L'association concernée, régie par la loi de 1901, qui a pour but la communication des découvertes scientifiques sur la nutrition et la santé, est "constituée par un groupe de médecins, de biologistes et de scientifiques qui ont décidé d'oeuvrer pour une diffusion plus efficace des découvertes en matière d'alimentation et de santé auprès du public".

Il est de plus fait référence à un institut d'anthropologie génétique.

M. Y est l'auteur d'un modèle théorique du processus viral en rapport avec les substances d'origine alimentaire, "aujourd'hui confirmé par les faits de plus en plus nombreux, notamment dans le domaine du sida".

Il est présenté dans une plaquette publicitaire comme un "physicien-mathématicien diplômé, ancien assistant de physique théorique à l'université d'un pays étranger".

M. Y prône l'instinctothérapie pour la nutrition la plus adaptée aux besoins de l'organisme. Selon cette méthode, la nourriture ne doit pas être dénaturée par la cuisson, et la viande crue doit être consommée sur place dans le magasin. Cette pratique conduit les patients à occuper l'essentiel de leur temps à aller d'une boutique spécialisée à une autre, à grands frais.

Des week-ends de ressourcement sont conseillés pour la somme de 2 000 F au cours desquels sont organisés des buffets qui sont considérés comme thérapeutiques pour le sida. Les autres traitements sont éliminés. Il n'y a plus aucun suivi médical.

Différents documents ont été remis à la mission par une association.

FICHE N° 16

Une association déclare qu'en 1992-1993 un laboratoire préparait des petits comprimés blancs pour traiter le sida. Un médecin proposait d'entrer gratuitement dans le protocole avec pour seule obligation de donner les résultats sanguins et d'aller chercher le médicament sur place.

Il est fait référence à un médecin d'un établissement de soins.

FICHE N°17

Un institut préconise l'hydrothérapie, par vidange de tout le système digestif, au risque de provoquer un état de choc.

Avant de consulter un médecin formé à cette méthode, l'association déclare indispensable à ses adhérents de connaître les ouvrages de son médecin fondateur.

Une association de lutte contre le sida a remis un document annonçant le congrès de l'association en mai 1994, et une lettre d'information de mars 1992 invitant à connaître les ouvrages publiés sur la méthode et une liste de 11 médecins de la région parisienne et d'un chirurgien-dentiste cités par l'association.

FICHE N°18

Mme X qui avait entrepris de commercialiser des plantes exotiques a vu ses intentions déjouées par une association.

Cette personne se présente, au siège de cette association, comme l'invitée d'un médecin homéopathe d'un institut de recherches, en proposant de soigner le sida par les plantes. Elle présente une pâte noirâtre sous vide, qu'elle se propose de fournir en contre-partie de la communication hebdomadaire des résultats sanguins des patients traités.

Les propos rapportés seraient les suivants : "Mon médicament va tuer le virus. Quand on a un sida on finit par avoir un cancer. Vous devez arrêter tout traitement. Ce n'est pas la peine d'en parler à votre médecin."

La dose doit être adaptée après évaluation du pouls par palpation.

Le prix de revient annoncé est de 300 F par jour, Mme X déclarant en prendre une partie à sa charge et ne demandant que 150 F par jour pendant un mois, avec un engagement de 3 mois minimum payable d'avance.

L'intéressée présente les examens de laboratoires de personnes utilisant son produit pour susciter la confiance de son interlocuteur. L'importance de la liasse révèle qu'elle a déjà une clientèle.

Elle propose enfin à l'association de réunir une quinzaine de malades susceptibles d'être intéressés.

Devant la deuxième sollicitation de Mme X quinze jours plus tard, l'association porte plainte devant un tribunal de grande instance pour exercice illégal de la médecine et de la pharmacie. Mme X est condamnée pour exercice illégal de la pharmacie..

L'association intente un deuxième procès contre elle à la suite d'un article publié dans un hebdomadaire démontrant que Mme X persévère dans ses pratiques. Après une nouvelle condamnation, Mme X attaque pour diffamation l'hebdomadaire concerné.

FICHE N°19

M. X écrit au président d'une association, fin 1992, pour lui proposer un médicament.

Lors de la présentation de sa découverte, l'entretien aurait été marqué par l'exaltation du protagoniste. Il allègue 18 années d'expérimentation, en commençant par lui-même, sans échec à terme, ni de contre-effet nocif.

Il annonce ainsi sa recherche expérimentale "à titre privé" : il dispose d'agents antiviraux non toxiques, à base d'huiles essentielles et demande que lui soient présentés de jeunes malades de 20 à 25 ans pour être traités gratuitement.

FICHE N° 20

Il s'agit d' un kinésithérapeute de province qui appose les mains sur le corps pour 600 F par séance et parle de guérison du sida et de la satisfaction de 60% des patients qu'il suit. La première séance est gratuite.

Cette information provient du témoignage de deux sujets contaminés par le VIH, membres de deux associations distinctes de lutte contre le sida. L'une d'entre elles dénonce la relation de dépendance qui en résulte pour les malades, en raison de l'espoir suscité.

FICHE N° 21

L'intéressé écrit en 1994 une lettre à différentes associations pour porter à leur connaissance les informations contenues dans un opuscule et dans un article sur le sida.

Il estime de "son devoir de diffuser ce genre de renseignements afin qu'un jour le ou les problèmes de fond soient abordés au nom de la dignité humaine".

Dans une revue, il se présente comme un psycho-hygiéniste : atteint d'un cancer il y a 5 ans, avant que celui-ci ne soit irréversible, il s'en serait libéré en pratiquant un jeûne hydrique de 25 jours dans une maison spécialisée. A la suite de cette expérience réussie, il aurait suivi une formation de conseiller psycho-hygiéniste.

Selon lui, l'hypothèse du sida serait frauduleuse et ses auteurs seraient coupables de tromperie criminelle et de meurtre.

L'intéressé a utilisé le numéro spécial d'une revue pour annoncer son livre accompagné d'un complément sur le sida, à commander directement chez lui, pour les sommes respectives de 110 et de 25 F pour le complément.

La conclusion de son article est vindicative, puisque l'intéressé accuse les médicaments employés dans le traitement du sida d'être à l'origine de la maladie.

FICHE N° 22

M. H, Président d'une association, docteur en médecine, en pharmacie et docteur ès sciences, ancien professeur de pharmacie retraité, promeut un produit. Il donne comme adresse celle d'une faculté de Médecine et de Pharmacie

Le produit est présenté comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines : "nouvelle substance de défense cellulaire pour traiter le cancer, le sida en retardant l'évolution des séropositifs et en permettant la mise au point d'un vrai vaccin anti-sida".

Le document de l'association sur l'action du produit dans les cancers et le sida est largement diffusé. Des coupures de presse reprennent ces applications.

L'ANRS s'est inquiétée des louanges publiées sur ce produit et sur le chercheur qui en serait à l'origine. Elle a mis en garde le 30 mars 1993 la direction de la pharmacie et du médicament sur ces errements scientifiques en s'interrogeant sur la signification et le but d'une telle publicité.

Le responsable du plan de lutte contre le sida à la mairie de Paris s'est interrogé également à la réception du document de l'association. Il s'est adressé à la division sida pour dénoncer les affirmations de la plaquette et demander la position officielle ministérielle sur le produit et les suites qui seraient estimées nécessaires.

Le président du conseil national de l'ordre des médecins intervient à son tour auprès de la sous-direction de la veille sanitaire pour dénoncer la teneur de la brochure largement diffusée, les faux espoirs suscités, exploitant la détresse des patients et leur entourage, et l'appel à des dons. Il souhaite que soit examiné avec la plus grande attention les activités de M. H.

En 1993 la sous-direction de la veille sanitaire sollicite la DRASS pour mener une enquête au siège parisien de l'association, afin de déterminer la nature exacte de ses activités. Un pharmacien inspecteur se rend sur les lieux, mais personne n'ayant répondu à son appel, aucun élément n'a pu être recueilli.

L'association a été signalée à la direction générale des enquêtes fiscales, et le conseil national de l'ordre des médecins a été saisi pour juger des agissements de son président, médecin retraité mais toujours inscrit à l'ordre.

La direction générale de la santé adresse en juin 1993 une lettre de mise en demeure à l'intéressé en lui ordonnant de se conformer au CSP, aux motifs que :

- le produit répond à la définition du médicament par présentation et doit faire l'objet avant sa commercialisation d'une demande d'AMM selon l'art L.601 ;
- le produit doit être fabriqué et commercialisé par un établissement pharmaceutique autorisé (L.512, L.596, L.598 du CSP et suivants) ;
- la publicité auprès du public en faveur des médicaments doit faire l'objet d'un visa préalable de publicité (R.5047), délivré après avis de la commission chargée du contrôle de la publicité et de la diffusion de recommandations sur le bon usage des médicaments.

M. H, sous le timbre de l'association, faculté de médecine et de pharmacie de X, répond à la sous-direction de la Pharmacie que ce produit n'avait jamais été l'objet d'une commercialisation et renvoie à un interview qu'il avait eu avec un journaliste.

L'intéressé récuse les accusations portées contre lui, concernant en particulier le texte de la plaquette publicitaire sur le produit, rédigé par un journaliste, et met sur le compte du manque de compétence scientifique de ce dernier, sa présentation comme un médicament.

La mission propose de rechercher la réalité des faits, en particulier si le produit a fait l'objet d'essais sur l'homme et s'il a été mis à disposition du public.

FICHE N° 23

Deux procédés différents sont décrits dans la présente fiche :

1/ Une machine capable d'aider ou de renforcer les défenses immunitaires aurait été mise au point par un chercheur.

En 1994, M. F. écrit au nom du comité de soutien pour la découverte du chercheur afin de rappeler au ministre chargé de la santé, avant la conférence internationale sur le sida, qu'il existe une possibilité de renforcer les défenses immunitaires grâce à une machine et qu'il convient de développer la recherche entreprise à ce sujet.

D'après le conseil national de l'ordre des médecins l'inventeur serait décédé, et le professeur qui le soutenait aurait pris sa retraite.

L'attentisme de l'administration y trouve sa justification.

2/ Un annonceur en ingénierie médicale de la région présente un matériel français qui serait développé industriellement, après une étroite collaboration avec le corps médical.

Il s'agit d'un procédé ancien, qu'il préconise en raison de son efficacité thérapeutique dans de nombreuses indications, dont les maladies virales, métaboliques, la cancérologie, la dermatologie et la cicatrisation des plaies.

Cette thérapie gazeuse constituerait un traitement du sida en raison de son action bactéricide, virucide, fongicide et parasiticide.

Il est fait référence à une étude française concernant 22 cas (1988) de sujets contaminés appartenant aux groupes II, III et IV de la maladie, traités de 6 semaines à 6 mois par cette méthode et ne recevant pas de traitement antiviral ou immunostimulant associé. La méthode proposée serait totalement dénuée d'effet secondaire aux doses thérapeutiques utilisées.

L'auteur de l'étude fait référence à un confrère qui aurait mis en évidence l'éradication *in vitro* du virus VIH dans le plasma par barbotage avec un gaz.

D'après une association de lutte contre le sida, les médecins prescripteurs se retranchent derrière un mode d'exercice particulier. Se pose la question de ce que recouvre réellement cette thérapie qui se rapproche des pratiques des médecines parallèles.

FICHE 24

Un médecin de grande renommée, auteur de nombreuses publications, affiche dans l'une d'entre elles son désaccord sur l'ensemble des pratiques imposées dans la recherche biomédicale. Il ne se contente pas de théoriser, il applique ses concepts.

C'est ainsi qu'il change le traitement d'une patiente séropositive asymptomatique, stabilisée par des associations thérapeutiques en alternance, qu'un praticien, interlocuteur de la mission, suit régulièrement depuis des années. Revoyant sa malade qui le met au courant, il demande à son confrère de lui apporter des précisions sur le nouveau traitement qu'il compte mettre en oeuvre. La lettre de réponse fait état d'un projet d'administration par voie parentérale d'un médicament. D'après les informations recueillies, ce produit n'a pas d'indication reconnue dans l'infection à VIH et il est en voie d'être retiré du marché par le laboratoire pharmaceutique qui le commercialise.

Mécontent des risques que son illustre confrère a fait courir à sa malade en modifiant la conduite thérapeutique jusque-là adoptée, et en projetant d'administrer un produit inadapté en dehors d'un essai et sans avis d'un comité d'éthique, le médecin traitant a transmis la lettre de réponse au comité national consultatif d'éthique pour avis.

La mission a vérifié que cette lettre avait bien été envoyée au comité national mais elle n'a pas pu prendre connaissance de son contenu.

FICHE N° 25

Un magazine mensuel, distribué gratuitement, est tiré à 80 000 exemplaires et diffusé auprès de 1 800 magasins de diététique et de 300 "praticiens de santé".

Un numéro spécial aurait été largement distribué auprès des médecins généralistes.

Une association s'est émue de la contre-information contenue dans ce numéro spécial et s'est tournée vers la division sida de la direction générale de la santé en décembre 1994 en manifestant son désaccord sur les points suivants :

- absence de corrélation étiologique entre le virus VIH et le sida ;
- déclaration que cette maladie n'était pas transmissible par voie sexuelle ;
- encouragement à l'abandon des traitements thérapeutiques au profit des médecines parallèles ;
- présentation diffamatoire de la molécule AZT, pour laquelle est nié tout intérêt thérapeutique, et à laquelle est imputée au contraire une accélération et une aggravation de la déclaration de la maladie.

L'administration n'a pas à ce jour utilisé son droit de réponse.

TROISIEME PARTIE

7. Conclusion

7.1. Il est ressorti des investigations de la mission qu'il y a deux types très différents de déviations

- des défaillances dans la mise en oeuvre des normes relatives aux essais thérapeutiques sur le sida (loi Huriet) ;
- un ensemble de pratiques parallèles s'écartant à des degrés divers du cadre normatif, juridique et scientifique, qui doit régir aujourd'hui toutes les étapes précédant la mise à disposition du public de tous produits ou procédés destinés à lutter contre les maladies, en l'occurrence le sida.

7.2. Certaines de ces situations irrégulières sont connues de tous, souvent depuis longtemps.

Quelques-unes font, vont faire ou devraient faire, de la part de l'ensemble des services concernés, l'objet d'investigations complémentaires, de procédures judiciaires, disciplinaires ou administratives. D'autres, malgré leur notoriété publique, au niveau national, voire international, ne font toujours pas l'objet de poursuites, ou bien, déjà sanctionnées, se perpétuent dans l'illégalité.

La mission a constaté :

- des déficiences dans le traitement par l'administration des différentes affaires dont elle est saisie ou dont elle a connaissance ;
- des difficultés d'identification des dérives (s'agit-il d'un essai thérapeutique, de la distribution d'un médicament, d'exercice illégal de la médecine ou de la pharmacie...) ;
- des erreurs de ventilation du courrier et des demandes d'audience dans les services ;
- des lenteurs d'intervention des corps d'inspection à l'échelon local ;

- des délais liés à la mise en place d'un nouveau corps d'inspection à l'agence du médicament ;

- une absence de traitement de certains dossiers, souvent mal présentés ou susceptibles de donner lieu à une exploitation abusive d'une réponse ministérielle.

7.3. En ce qui concerne les essais thérapeutiques, il est nécessaire d'évoquer divers problèmes plus généraux.

La mission estime que ces problèmes sont susceptibles d'avoir des incidences sur les irrégularités identifiées ou susceptibles de se produire.

Un industriel pharmaceutique (41/67 Arcat) ou l'ANRS (20/67 Arcat) sont promoteurs de la majorité des recherches biomédicales, ce qui constitue en soi une assurance de qualité et l'application de bonnes pratiques cliniques. Le choix des essais se fonde, certes, sur l'espoir de progrès, d'amélioration des résultats enregistrés jusque là, mais prend en compte également d'autres considérations : une possible notoriété scientifique pour les investigateurs, une nécessaire rentabilité pour les industriels. Il en résulte que ce sont les recherches sur les nouvelles molécules ou les associations médicamenteuses qui se retrouvent privilégiées par rapport à d'autres qui, moins innovantes et moins prometteuses de bénéfice intellectuel ou matériel, sont délaissées. Aussi la mission s'interroge sur le bien-fondé de réviser l'élaboration de la politique de recherche clinique et des essais thérapeutiques principalement dans deux domaines : celui des conditions de vie des malades et celui de l'information.

Il apparaît que les conditions de vie des malades mériteraient d'être mieux explorées et améliorées. La réflexion pourrait porter sur une prise en charge plus globale afin de préserver au mieux la qualité et le confort de vie des personnes atteintes, en ne négligeant pas notamment de tester les moyens disponibles susceptibles de pallier les maux mineurs ou de veiller à la conservation de l'appétit et la prise d'une alimentation équilibrée.

Par ailleurs, la prolifération des sollicitations en faveur des traitements parallèles conduit la mission à s'interroger sur l'opportunité de mettre en place une instance chargée d'organiser et de financer certaines expertises. Celles-ci portant sur des produits ou procédés dont l'usage est répandu (vitamines, oligo-éléments, nutriments...) pourraient être allégées tout en conservant une rigueur suffisante pour permettre de mieux faire la part des choses entre les traitements anodins ou utilement complémentaires et les pratiques abusives. Cette tâche devrait être organisée et conduite de façon coordonnée avec la commission interministérielle d'étude des produits destinés à une alimentation particulière prévue par l'arrêté interministériel du 16 mars 1992.

Il serait alors possible de remédier à l'insuffisance d'information du public et des malades, de sorte à éviter que ces derniers ne tombent dans des filières douteuses, voire dangereuses et parfois très coûteuses. Une information officielle aurait l'avantage de présenter objectivement les arguments en faveur de tel ou tel moyen thérapeutique ou au contraire ses inconvénients et à défaut d'apporter de certitude, elle éclairerait au moins, dans certains cas, le choix des patients.

Compte tenu du caractère international de certaines dérives constatées (fiche n°8), ces questions devraient être également étudiées dans le cadre européen.

8. Propositions

8.1. Propositions relatives à la mise en oeuvre des essais thérapeutiques

8.1.1. Organiser des actions d'information et de formation destinées aux médecins et aux chercheurs qui réalisent ou envisagent d'entreprendre des essais en vue d'améliorer les conditions de mise en oeuvre de la loi Huriet (ce n'est pas une simple loi d'orientation et elle doit être appliquée en l'état).

8.1.2. Poursuivre les responsables des manquements avérés en engageant les mesures administratives, disciplinaires et pénales prévues.

8.1.3. Favoriser les échanges entre toutes les personnes concernées par l'application de la loi Huriet en vue d'une harmonisation des pratiques,

8.1.4. Créer un groupe de travail, associant les principaux organismes de recherches concernés, des représentants de délégations à la recherche clinique, chargé d'étudier les difficultés de mise en oeuvre de la loi Huriet, et de proposer éventuellement des améliorations des textes en vigueur, en particulier pour :

- informer les CCPPRB des principales constatations faites au cours des essais ;
- obtenir des promoteurs ou des chercheurs sans promoteur qu'ils déclarent :
 - à l'agence du médicament, les essais thérapeutiques ;
 - à la direction générale de la santé, les études à visée biologiquequ'ils font mener ou mènent.

8.1.5. L'article L.552 du CSP ayant été supprimé dans l'article L.564 du CSP par la loi n° 94-43 du 18 janvier 1994, rétablir l'article L.552 du CSP dans l'article L.564 du CSP afin de permettre l'intervention des pharmaciens inspecteurs en ce qui concerne la publicité ou la propagande en matière d'objets, appareils et méthodes.

8.1.6. Considérer les patients comme des partenaires de la recherche en les tenant informés de toutes les connaissances disponibles relatives à l'essai.

8.1.7. Envisager la création d'une instance souple de concertation, au sein des milieux hospitaliers, ainsi que des institutions de recherche concernées, chargée d'évaluer les situations difficiles lors du déroulement d'essais et de proposer des correctifs.

8.1.8. Organiser des missions conjointes associant le service de l'inspection et des établissements pharmaceutiques de l'agence du médicament et les corps d'inspection relevant des ministères chargés de la santé, de l'enseignement supérieur et de la recherche, en vue de détecter les irrégularités affectant l'ensemble des essais, déclarés ou non. Les situations décrites dans les fiches n° 1, 3, 6, 7 devraient faire l'objet de contrôles prioritaires.

Contrôler l'action des associations régies par la loi de 1901 servant de support à la réalisation d'essais.

8.2. Propositions relatives aux problèmes posés par les pratiques parallèles litigieuses

8.2.1. Etant donné les enjeux prioritaires de santé publique, il importe de mobiliser et de coordonner toutes les compétences requises : scientifiques, techniques, médicales, pharmaceutiques et juridiques, aux fins d'analyser, de faire instruire l'ensemble des dossiers révélateurs de comportements aberrants, de mettre en oeuvre et de suivre les procédures à engager, de saisir la justice des cas litigieux, en liaison le cas échéant avec les ordres professionnels concernés. Cette mission de coordination pourrait être assurée par un chargé de mission directement placé auprès du directeur général de la santé. Il pourrait bénéficier dans son action de la mise en place de comités consultatifs interministériels (avec la participation, en particulier, de la direction générale de la santé, de la direction des hôpitaux, de la direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes, et de tous autres services impliqués en fonction des affaires en cause).

Compte-tenu des difficultés particulières de répartition des compétences entre le ministre chargé de la santé et l'agence du médicament résultant de la définition même du médicament, ce chargé de mission pourrait disposer également d'un groupe de travail comportant des représentants de la DGS et de l'agence auxquels pourrait être associé un représentant de la DGCCRF en vue de déterminer, dans les cas litigieux, si les produits ou substances concernés constituent des médicaments ou des produits bénéfiques pour la santé.

8.2.2. Réunir périodiquement le groupe interministériel sur la sécurité domestique (GISD) à la DGCCRF, avec des ordres du jour spécifiques "santé".

8.2.3. Rédiger un guide d'enquête pour faciliter les interventions des divers services concernés, précisant notamment l'ensemble des informations à recueillir en vue de l'engagement éventuel de poursuites.

8.2.4. Elaborer une législation relative aux compléments nutritionnels (cf. 4.2.2.).

8.2.5. Appliquer les sanctions prévues en cas de manquements avérés.

8.2.6. Renforcer le caractère dissuasif des sanctions prévues par le CSP (notamment articles 517 et 518).

8.3. Saisir le conseil d'Etat d'une demande d'avis tendant à ce que la portée de la compétence de l'agence du médicament soit définie notamment en ce qui concerne les essais non déclarés ainsi que les essais réalisés sur des volontaires sains, effectués ou non en milieux institutionnels (cohérence de la loi Huriet modifiée et de la loi portant création de l'agence du médicament).

8.4. Transmettre le rapport au ministre de la justice (direction des affaires criminelles et des grâces).

Ce rapport pourrait servir de support à l'enquête que le ministère de la justice envisage de mener auprès des différents parquets dans les conditions définies au 4.2.1.(f).

8.5. Information, communication

- améliorer la qualité des informations recueillies sur les essais thérapeutiques en développant la coopération entre les principaux acteurs ;

- élaborer une politique de communication plus efficace sur les essais et leurs résultats disponibles.

ANNEXES

ANNEXE 1

Loi HURIET

TITRE V. - Sanctions pénales.

Article L.209-19. (L. n° 92-1336 du 16 déc. 1992, article 219-1). Ainsi qu'il est dit à l'article 223-8 du code pénal, le fait de pratiquer ou de faire pratiquer sur une personne une recherche biomédicale sans avoir recueilli le consentement libre, éclairé et exprès de l'intéressé, des titulaires de l'autorité parentale ou du tuteur dans les cas prévus par les dispositions du présent code est puni de trois ans d'emprisonnement et de 300 000 F d'amende.

Les mêmes peines sont applicables lorsque le consentement a été retiré avant qu'il ne soit procédé à la recherche biomédicale.

Ainsi qu'il est dit à l'article 223-9 du code pénal, les personnes morales peuvent être déclarées responsables pénalement dans les conditions prévues par l'article 121-2 du code pénal, de cette infraction.

Les peines encourues par les personnes morales sont :

1° L'amende, suivant les modalités prévues par l'article 131-38 du code pénal ;

2° Les peines mentionnées à l'article 131-39 du code pénal.

L'interdiction mentionnée au 2° de l'article 131-39 du code pénal porte sur l'activité dans l'exercice de laquelle ou à l'occasion de laquelle l'infraction a été commise.

Nota. - L'article L. 209-19 ci-dessus, qui cite en les reproduisant les articles 223-8 et 223-9 du code pénal est modifié de plein droit par l'effet des modifications ultérieures de ces articles.

Article L. 209-19-1. (L. n° 92-1336 du 16 déc. 1992. art. 220). Le fait de pratiquer ou de faire pratiquer une recherche biomédicale en infraction aux dispositions des articles L. 209-4 à L. 209-6 et du dernier alinéa de l'article L.209-9 est puni de trois ans d'emprisonnement et de 300 000 F d'amende.

Les personnes physiques coupables de l'infraction prévue à l'alinéa précédent encourrent également les peines suivantes :

1° L'interdiction des droits civiques, civils et de famille, suivant les modalités prévues par l'article 131-26 du code pénal ;

2° L'interdiction, pour une durée de cinq ans au plus, d'exercer l'activité professionnelle ou sociale à l'occasion de laquelle ou dans l'exercice de laquelle l'infraction a été commise ;

3° La confiscation définie à l'article 131-21 du code pénal ;

4° L'exclusion des marchés publics à titre définitif ou pour une durée de cinq ans au plus.

Les personnes morales peuvent être déclarées responsables pénalement, dans les conditions prévues par l'article 121-2 du code pénal, de l'infraction définie à l'alinéa premier. Les peines encourues par les personnes morales sont:

1° L'amende, suivant les modalités prévues par l'article 131-38 du code pénal ;

2° Les peines mentionnées à l'article 131-39 du code pénal. L'interdiction mentionnée au 2° de l'article 131-39 du code pénal porte sur l'activité dans l'exercice de laquelle ou à l'occasion de laquelle l'infraction a été commise.

Article L. 209-20. Est puni d'un emprisonnement de deux mois à un an et d'une amende de 6000 F à 100 000 F ou de l'une de ces deux peines seulement :

- quiconque aura pratiqué ou fait pratiquer une recherche biomédicale sans avoir obtenu l'avis préalable prévu par l'article L. 209-12 du présent code ;

- quiconque aura pratiqué ou fait pratiquer une recherche biomédicale dans des conditions contraires aux dispositions des deux premiers alinéas de l'article L. 209-17 du présent code ;

- quiconque aura pratiqué ou fait pratiquer, continué de pratiquer ou de faire pratiquer une recherche biomédicale dont la réalisation a été interdite ou suspendue par le ministre chargé de la santé.

- L'investigateur qui réalise une telle recherche en infraction aux dispositions de l'article L.209-18 est puni des mêmes peines.

Article L. 209-21. Le promoteur dont la responsabilité civile n'est pas garantie par l'assurance prévue à l'article L. 209-7 du présent code est puni d'un emprisonnement de un à six mois et d'une amende de 6000F à 100 000 F ou de l'une de ces deux peines seulement. (L.n°90-86 du 23 janvier 1990, article 45) "Le promoteur qui réalise ou fait réaliser une recherche biomédicale sans avoir transmis au ministre chargé de la santé la lettre d'intention prévue à l'article L. 209-12 est puni des mêmes peines."

Article L. 209-19. Le deuxième alinéa de l'article L. 209-19 dans sa rédaction résultant de l'article 219 de la loi n° 92-1336 du 16 décembre 1992, est ainsi rédigé :

(L.n° 94-89 du 1er février 1994, art. 11) "Les mêmes peines sont applicables lorsque la recherche biomédicale est pratiquée alors que le consentement a été retiré."

Article L. 209-20. Le premier alinéa est ainsi rédigé.

(L.n° 94-630 du 25 juillet 1994, article 13) «Est puni d'un an d'emprisonnement et de 100 000 F d'amende : (...)»

Article L. 209-21. Le premier alinéa est ainsi rédigé :

(L.n° 94-630 du 25 juillet 1994, article 14) «Le promoteur dont la responsabilité civile n'est pas garantie par l'assurance prévue à l'article L. 209-7 du présent code est puni d'un an d'emprisonnement et de 100000 F d'amende»

ANNEXE II

SIGNIFICATION DES SIGLES

ACA	actions coordonnées d'animation
ACP	actions coordonnées programmes
AIDES	aide aux malades, à la recherche, information du public sur le sida
AIDS	voir SIDA
AMM	autorisation de mise sur le marché d'un médicament
ANRS	agence nationale de recherches sur le sida
AP-HP	assistance publique-hôpitaux de Paris
ARCAT-SIDA	association de recherche, de communication et d'action pour le traitement du sida
AZT	zidovudine
BEH (in 1.2)	bulletin épidémiologique hebdomadaire
BID-	recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct
BID +	recherches biomédicales avec bénéfice individuel direct
BPC	bonnes pratiques cliniques
BPL	bonnes pratiques de laboratoire
BPF	bonnes pratiques de fabrication
BPP	bonnes pratiques pharmaceutiques
CCPPRB	comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale
CHU	centre hospitalier et universitaire
CMV	cytomégalovirus
CNIL	commission nationale de l'informatique et des libertés
CNRS	centre national de la recherche scientifique
COPE	comité opérationnel pour l'éthique dans les sciences de la vie du CNRS
CSP	code de la santé publique

DGCCRF	direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes
DGS	direction générale de la santé
DRC	délégation à la recherche clinique
GIP	groupement d'intérêt public
GISD	groupe interministériel sur la sécurité domestique
HIV	(voir VIH)
IGAEN	inspection générale de l'administration de l'éducation nationale
IGAS	inspection générale des affaires sociales
ITA	ingénieurs, techniciens, personnels administratifs
INSERM	institut national de la santé et de la recherche médicale
MISP	médecin inspecteur de santé publique
PHISP	pharmacien inspecteur de santé publique
SC 10	service commun 10
PP	publicité produits
SIDA	syndrome d'immunodéficience acquise
TRT 5	groupe interassociatif "traitement et recherche thérapeutiques" des cinq associations AIDES, ARCAT-SIDA, ACT-UP, VLS et Action-traitement"
VIH	virus de l'immunodéficience humaine (voir HIV)
VLS	vaincre le sida